

الملوثات البيئية والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز الهضمي لها

أ. د. فتحى عبد العزيز عيسى



دار الفجر للنشر والتوزيع

الملوثات البيئية والسموم
الديناميكية واستجابة الجهاز الهضمي لها

الملوثات البيئية والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز الهضمي لها

أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

كلية الزراعة جامعة عين شمس

دار الفجر للنشر والتوزيع

القاهرة

رقم الإيداع

٩٩ / ٩٢١١

I.S.B.N. الترقيم الدولي

977-5499-51-8

حقوق النشر

الطبعة الأولى ٢٠٠٠

جميع الحقوق محفوظة للناشر

دار الفجر للنشر والتوزيع

4 شارع هاشم الأشقر - النهضة الجديدة - القاهرة

تليفون : 2944119 (00202) فاكس : 2944094 (00202)

لا يجوز نشر أي جزء من الكتاب أو اختزان مادته بطريقة الاسترجاع أو نقله علي أي نحو أو بأي طريقة سواء كانت إلكترونية أو ميكانيكية أو بخلاف ذلك إلا بموافقة الناشر علي هذا كتابة ومقدما .

المحتويات

٣	مقدمة الكتاب
	الباب الأول : نفاذية و امتصاص الملوثات البيئية والسموم خلال مناطق
٧	الجهاز الهضمي
٥١	الباب الثاني :الامتصاص
٥٣	الفصل الأول : آليات الامتصاص للملوثات البيئية والسموم
	الفصل الثاني :العوامل المؤدية لزيادة السمية الفمية لبعض
٦٧	السموم والملوثات البيئية
٧١	العوامل المؤثرة على الامتصاص بالقناة المعد معوية
	الفصل الثالث:المواد الغريبة(الملوثات البيئية والسموم)
٧٣	والدورة الياوية
	الفصل الرابع:العوامل المؤثرة على إخراج فضلات المواد الغريبة
	كالمُلوثات البيئية والسموم
٨٩	الفصل الخامس:التحول والتوزيع
٩٩	الباب الثالث :الملوثات والسموم المؤثرة معديا (السموم المعدية)
١٠١	الفصل الأول :السموم الزرنيخية
١١٣	الفصل الثاني : السموم الفلورونية
١٢٣	الفصل الثالث : مركبات النيترو أمينات و الأمينات الأروماتية
١٢٩	الفصل الرابع : الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات
	الفصل الخامس: سموم متنوعة (البيفينولات عديدة الكلور -التوكسينات
	عقاقير دوائية-إضافات الأغذية -مواد آكلة- مواد منظفة

١٣٣	مبثطات أنزيم الكولين استيريزز-معادن - مواد أخرى
١٥١	الباب الرابع :ديناميكية السموم والملوثات البيئية خلال الكبد و أستجابة لها
١٩١	الباب الخامس:تقسيم السموم والملوثات البيئية تبعا لمكان أصابتها للكبد
١٩٤	الفصل الأول :كيماويات تسبب تغيرات في الخلايا الكبدية
٢١١	الفصل الثاني : كيماويات تسبب احتباس (ركود) الصفراء
	الفصل الثالث : الكيماويات المسببة لالتهاب و تليف و موت
٢١٧	الخلايا الكبدية
٢٢٧	الفصل الرابع:ملوثات بيئية وسموم تثبط تخليق البروتين
٢٣٣	الفصل الخامس:ملوثات بيئية وسموم وكيماويات تسبب سرطان الكبد
	الباب السادس:دور الجلوتاثيون في تمثيل السموم والملوثات البيئية ووقاية الكبد
٢٤٣	منها
٢٦٥	الباب السابع : العوامل الفسيولوجية المؤثرة في تمثيل الملوثات البيئية والسموم
	الباب الثامن : التحول البيولوجي (التمثيل) للسموم و الملوثات البيئية
٢٧٩	بالجهاز الهضمي
٢٨٣	الفصل الأول:التفاعلات الأولية (تفاعلات التمثيل من النوع الأول)
٣٢٥	الفصل الثاني: التفاعلات الثانوية(تفاعلات التمثيل من النوع الثاني)
٣٤٩	الباب التاسع : السمية الحادة والشبه مزمنة والمزمنة للملوثات البيئية والسموم
٣٧٥	ملحقات
٣٩٧	شرح مصطلحات صعبه
٤١٧	المراجع

مقدمة:

تدخل جزيئات العديد من المواد الغريبة (Xenobiotics) كالسموم والملوثات البيئية (Environmental pollutants) إلى الأنظمة الفسيولوجية المختلفة بالجسم خلال عدة مسارات أو طرق (pathways : routes) ويعد مسار الفم هو المسار الأكثر أهمية لأخذ وتعاطي المواد السامة بطريق الخطأ (Accidental) أو الانتحار (Suicide purposeful) كذلك الملوثات البيئية وإضافات الأغذية (Food additives) والسموم الغذائية (التوكسينات: Food toxins) والجسيمات العالقة بهواء المدن (Air borne) المستنشقة والتي تم استبعادها عن مسارها (الحويصلات الهوائية) تجد طريقها للجهاز الهضمي .

وعلى الجهاز الهضمي يعد من أكبر الأجهزة العضوية بالجسم البشري في الوقت نفسه يعد أول ما يلامس بالعديد من المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية. فالتجويف الفمي (Buccal cavity) وحتى امتداده الصغير : المستقيم (Rectum) والمستخدم عادة لأخذ العقاقير وليست السموم يتوقع لة الامتصاص في هذه المساحات تحت الظروف الغير عادية .

وتعد القناة المعد معوية (Gastrointestinal canal) مسار هام من خلاله تمتص السموم والعديد من السموم البيئية والتي تدخل السلسلة الغذائية (Food chain) في نفس الوقت يعد مسار شيق للتوكسيكولوجست حيث محاولات الانتحار (Suicide attempts) غالبا ما تتضمن لجرعة زائدة (Over dose) لعقار تعاطي بالغم كما تعد أيضا الطريق الشائع لتسمم الأطفال .

وبالرغم من امتداد القناة المعد معوية داخل الجسم إلا أن محتوياتها تعتبر خارج الجسم وعليه فجزيئات السموم والملوثات البيئية بداخل القناة المعد معوية لا تحدث أي ضرر للشخص إلا إذا امتص منها السم عدا المواد الكاوية (Caustic substances) أو المواد الملتهبة (Irritant substances). ويكـون معظم الامتصاص في القناة المعد معوية خلال آلية الانتشار البسيط (Simple diffusion mechanism) حيث تكون جزيئات السموم الذائبة في الليبيدات)

جزيئات السموم والملوثات البيئية الغير قطبية والغير متأينة) أكثر سرعة وشمولية بالانتشار البسيط مقارنة بالسموم الغير ذائبة في الليبيدات (جزيئات السموم القطبية والمتأينة والقابلة للتأين) والتي يرجع امتصاص بعض جزيئاتها نتيجة الملامسة مع طبقة المخاط (mucosa) كذلك فهناك بعض الجزيئات الخاصة (مركبات الداى أزو (Di-azo)) تمتص بالنسيج الطلائى المعدي و بالأنتي عشر أما مستحلبات (Polystyrene latex) فتمتص بالخلايا الطلائية للأمعاء الدقيقة ثم تحمل بسيتوليزم الحويصلات (Intact vesicles) حتى تصل وتدخل التجويف الليمف المخاطي (Mucos Lymph Lumuna) ومنه لخلايا الأمعاء بألية الامتصاص الخلوي الالتقائي (Pinocytosis) وهى النمط الأكثر انتشارا بالأطفال الرضع عن البالغين.

وتظهر كل أعضاء القناة الهضمية نشاط انقسامى ميتوزي (mitotic) عالى ولهذا أهميته البالغة من الناحية التوكسيولوجية حيث الانقسام السريع وإحلال الخلايا هي آلية تكيفيه للقناة الهضمية وعليه فالاضطراب في كينيتيكه الانقسام تؤدي لحالات مرضيه. ويزداد النشاط الانقسامى في الأمعاء. فالأنشطة التزايدية (Proliferative activities) للخلايا لها بعض الوقع (Rhythm)، فتصل المعدة لأقصى قمة نشاط تقريبا عند الساعة الرابعة مساء الظهر والخامسة صباحا، في حين بالأمعاء الدقيقة تنظم هرمونيا (Corticosteroids, prolactin).

وتتداخل بعض المواد الغريبة خاصة العقاقير (سالميلات و استرويدات و اللا أسترويدات والعقاقير المضادة للالتهاب و البروستاجلاندينات في عمليات الأمشاط التزايدية (Proliferation) مما يؤدي لزيادة في قعد الخلايا، وتتحول مخاطية القناة المعد معوية سريعا وكذلك هجرة خلايا الأيتروسينت (Enterocytes) يصاحبها تكاثر وتكشف مستمر. كما أن زيادة إنتاج الخلايا وزيادة عمرها يؤدي إلى ظاهرة فرط الاستساخ (هيبربلاسيا : Hyperplasia) في حين يؤدي زيادة قعد الخلايا أو نقص تزايدها للضمور والقرح (Ulceration). فالعديد من جزيئات السموم والمسيبة عادة لأصابه القناة المعد معوية يمكن وأن تؤثر على الامتصاص بطريقة مباشرة أوغير مباشرة بنقص القىء وبالتالي تسبب زيادة درجة أعراض السمية : فالإصابة المباشرة للخلايا المخاطية بالمواد العالية الأكسدة ذات التأثير الواضح على تغيير أس تركيز

أيون الهيدروجين (pH) يمكنها أتلأف آلايا المخاط بالغشاء الآلوي فتؤدي لموت موضعي (تتكرز : Necrosis). أما تتدخل المواد السامة مع المستقبلات بالقناة المعد معوية (كالمسكرين (Muscarine) أو الكاربأكلول (Carbachol)) تؤدي لتثبيبه مساحي (Massive stimulation) للمستقبلات الكولونية (Cholinergic receptors) وهو ما يؤدي لاتقباض زائد لعضلات المعدة ثم بده حالة القيء الشديد.

في آين التداخلات الأآرى (استرات المركبات اللفسفورية والكرباماتية العضوية) للمستقبلات تؤدي لزيادة أو نقص في تركيز مواد الاتصال العصبي (Neurotransmitter) كالأسيتيل كولين. آابلا ما تؤدي العقاقير الآاصة بالأمراض النفسية (Psychotropic) إلى تثبيها معقدة وينخفض التمتع بالقناة المعد معوية (Peristalsis) للسموم والمواد الغريبة عامة فترداد السمية الآادة (Acute intoxication) .

وتأخذ تأثيرات العمليات الميؤبولزمية (كزيادة السمية (Toxification) ، والانهيار (Degradation) وإزالة السمية (Detoxification)) مكانها في القناة المعد معوية والآى قد تكون متصلة مع النشاط الفسيولوجي الداخلي للقناة أو أنها قد تكون نواتج وسطية بفعل الكائنات الآية الدقيقة بالأمعاء ، فيختلف مستوي انفراد حمض الهيدروكلوريك في العصير المعدي باختلاف الأنواع وذلك له تأثيرة الهام علي السمية الآادة لبعض المركبات (فوسفيد الزنك : ميؤ قوارض : Rodenticide والراجعة لتكوين وامتصاص الفوسففين المنفرد مئة).

وتتضمن أبواب الكتاب أيضا آليات النفاذية و الامتصاص للمواد الغريبة كالموم و الملوثات البيئية المختلفة والمؤثرة معدي آلال المناطق المختلفة بالآهاز الهضمي والعوامل المؤدية لزيادتها و سبل تخلص الآهاز الهضمي منها. كما يتأول ديناميكية السوم و الملوثات البيئية آلال الكبد و تقسيمها تبعاً لمكان أصابها له و كيفية استآابته لها (التهاب - آليف - موت موضعي : تتكرز و احتباس : ركود الصفراء و تثبيط تخليق البروتين و التسرطن) .

كما يتضمن دور الجلوتاثيون في تمثيل السموم ووقاية الكبد منها و
العوامل الفسيولوجية المؤثرة في تمثيلها بجانب تفاعلات التمثيل الأولية
والثانوية وأخيرا عملية تقدير السمية الحادة و الشبة مزمنة والمزمنة .
والله نسال أن يكون جهدا و أضافه ينتفع بها في هذا المجال

والله ولي التوفيق
المؤلف

الباب الأول

نفاذية وامتصاص الملوثات البيئية و السموم
خلال

مناطق الجهاز الهضمي

الباب الأول

مقدمة

نفاذية وامتصاص السموم و الملوثات البيئية خلال مناطق الجهاز الهضمي :

١- الفم و التجويف الفمى

٢- البلعوم

٣- المريئ

٤- المعدة

٥- الأمعاء :

٥-١- الأكتني عشر

٥-٢- الأمعاء الرفوعة

٥-٣- الأمعاء الغليظة

٦- البنكرياس :

السموم والملوثات البيئية و البنكرياس

الالتهاب البنكرياسي المزمن

مقدمة :

تتم فغاذية وامتصاص السموم و الملوثات البيئية بطول امتداد القناة المعد معوية ابتداء من الفم وحتى المستقيم فهي من وجهة النظر التوكسيكولوجية هي المسار الرئيسي لامتصاص السموم المأخوذة (Ingested) مع الغذاء المهضوم فهي المسار الهام الثاني (بعد القناة التنفسية) لتعرض الجسم للسموم والمواد الخطرة فهي تلعب دورها لامتدادها الجهازى (Systemic disposition) لامتصاص المواد الغريبة وإفرازها في الصفراء (Bile) وذلك ليعاد امتصاصها في الأمعاء (الدورة البابية الكبدية: IHC : Intero Hepatic Circulation) والإفراز المركز لها و المتبوع بإعادة الامتصاص المتكرر وهو ما يعرف بآلية التأخير (Retention mechanism) (Degree) للمواد السامة المختلفة وهذا ما يفسر ويشرح لماذا كلا من درجة (Extent) عملية الامتصاص بالقناة المعد معوية من المعايير الهامة في تقدير كثافة و مدة دوام التأثيرات البيولوجية للمواد الغريبة و السموم في الجسم .

ومن الضروري دراسة مورفولوجية القناة المعد معوية لتقهم التأثيرات المختلفة للمواد الغريبة بجانب التحولات الحيوية ومعرفة كيف تعمل وتنمو الأعضاء المختلفة ثم كيف تنمو وتتميز وتترايد (Differentiate & proliferate) ثم كيف تتكيف وتستعيد نشاطها مرة أخرى عقب التعرض للمواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية ، شكل رقم (١-١).

١- الفم و التجويف الفمى (Mouth & Oral cavity):

١-١ وهو مدخل الطعام أو الشراب و يبطن التجويف الفمى بنسيج طلاشى حرشفي مصنف (Stratified squamous epithelium tissues) تتفاوت درجة كيراتينية (Keratinization) باختلاف الموضع فيه ، فاللسان يقوم بتقليب وتذوق الطعام) وسقف الحلق (Palate) أكثر كيراتينية ليتحملا عبء التلامس أثناء الطحن الميكانيكي للغذاء. ويتركب النسيج العضلي له من عضلات إرادية مصففة (Striated voluntary muscles).

١-٢- يصب في التجويف الفمى إفراز ثلاث أزواج من الغدد اللعابية (زوج من الغدد النكفية وزوج من غدة تحت الفك وزوج من غدة تحت

اللسان) وإفرازها والمسمى باللعاب هو إفراز مائي (٩٩% ماء) ويبلغ حجمه ١,٥ لتر/يوم ويقوم بعدة وظائف حيوية هي :

١-٢-١- ترطيب وإذابة بعض مكوناته

١-٢-٢- تنظيف تجويف الفم من بقايا الطعام

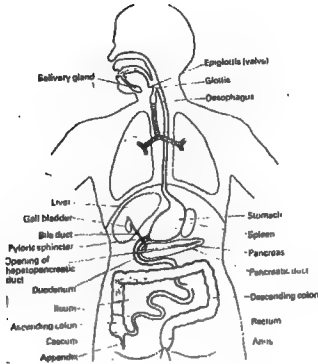
١-٢-٣- يحتوى سائل اللعاب على بعض الإنزيمات المساعدة في عملية الهضم الكيميائي للمواد النشوية فيتم هضم نسبة بسيطة منها بتجفيف الفم ثم يسقط الطعام ومع هذه العصارة في المعدة حيث يقف تأثيرها عند بلوغ حموضة المعدة نروتها بإفراز حمض الهيدروكلوريك كإنزيم: ألفا-أميليز (α -Amylase) والذي يقوم بتحليل النشا إلى سكر مالتوز ثنائي وأنزيم المالتيز (Maltase) ويقوم بتحليل المالتوز إلى سكر جلوكوز.

١-٢-٤- كما يحتوى اللعاب على المخاط وهو سكريات بروتينية ٦٠% منها كربوهيدرات (ن-أسيتيل نيور أمين (N-acetyl neur amine) ، ن-أسيتيل جلاكتوز أمين (N-acetyl glucose amine) وكثير من الأيونات والجزئيات الصغيرة الموجودة في الدم (كأيونات الثيوسيانات (SCN) والنتيجة من إزالة سمية الميانبينات الموجودة في الطعام بواسطة الثيوسلفات (SSO_3) كما تمثلها المعادلة التالية :



١-٢-٥- كما يحتوى اللعاب على الأملاح والمناظرة لمثيلاتها الموجودة في البلازما ولكن بنسب مختلفة مثل أملاح الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والكلور يد واليكرينات. كما يحتوى على الجلوكوز وثنائي أكسيد الكربون.

١-٢-٦- لسائل اللعاب دوره في تخليص الجسم من المسموم (Elimination) والتي قد يكون مصدرها بقايا تأثير عقاقير دوائية (Drugs) كالزئبق والرصاص وكذلك طرد بعض المواد المتكونة بنسب عالية كالبولينا (حالة التهاب الكلى) وكذلك الجلوكوز.



شكل رقم (١-١) : رسم تخطيطي للقناة المعد معوية (قناة الغذاء)

١-٣- و لا يحدث بالغم وتجويفه عمليات امتصاص (Absorption) لأي مواد غذائية ولكن يحدث فيه امتصاص والمصادفة لأخطر المواد السامة وهي الأمستركنين إن وجدت ملوثة للغذاء أو الماء ، فالبطانة المخاطية (Mucosal lining) تعمل كمعائق ليبيدي (Lipid barrier) حيث تنتشر جزئيات السموم الغير أيونية (Non-Ionized) بسرعة خلال تيار الدم وهذا الطريق يمنع أي عمليات تخريب ناتجة عن ملاصقة جزئيات المركب للعصير المعدي الحامضي .

٢- البلعوم (Pharynx) :

١-٢- يقود القم لدهليز البلعوم (التجويف الأنف بلعومي : Nasopharyngeal cavity) ليمر به الهواء الجوي المستنشق بما يحمله من ملوثات كذلك يمر

به الغذاء والماء. ويتصل من الأمام بالقصبة الهوائية (Trachea) ومن الخلف ولأسفل بالمرىء ، لذا فعند الغذاء أو الشراب تقوم اللهاة (Uvula) بقفل الممر الأنفوي للأنف ويقوم لسان المزمار بسد الحنجرة (Larynx) وذلك حتى لا يتسرب إليها الغذاء أو الماء . ويمثل البلعوم مورفولوجيا التجويف الفمي إلا أن العضلات به فهي عضلات لا إرادية مخططة.

٢-٢- ويلاحظ أن أكثر من ٩٠% من الجسيمات الكبيرة و الملوثة للهواء الجوى المستنشق (Large inhaled particles) تترسب وتستقر بهذا الدهليز (التجويف الأنفي البلعومي) و التي قد تطرد مرة عن طريق الكحة أو الكحة المتصلة (السعال) وبمساعدة المخاط.

٣- المريء (Oesophagus) :

٣-١- وهو أنبوبة عضلية تمتد خلف القصبة الهوائية وأمام العمود الفقري وترتبط بين البلعوم والمعدة وتقوم بدفع الطعام (bolus) والماء للمعدة أثناء البلع بواسطة الطبقة العضلية .

٣-٢- حيث يعكس تركيب المريء المورفولوجي وظيفته الميكانيكية وهو ما يظهر من تتابع الأنسجة المكونة للقطاع العرضي للمريء هستولوجيا من الطبقات التالية من الخارج:

٣-٢-١- الطبقة المصلية (Serosal Layer) :

تغلف الطبقة المصلية المريء وترتبط أجزائه ببعضها وتتكون من نسيج ضام ليفي(بينما تتكون هذه الطبقة من نسيج طلائي حشفي بسيط في كل من المعدة والأمعاء).

٣-٢-٢- الطبقة العضلية (Muscular Layer) :

وتعمل على حركة طوليا وعرضيا مما يساعد على دفع الطعام عند البلع ولهذا فهي تحتوى على ثلاث أنواع من العضلات :

٣-٢-٢-١- عضلات طولية (Longitudinal muscle layer)

٣-٢-٢-٢- عضلات دائرية (Circular muscle layer) : تلي الطبقة السابقة

٣-٢-٢-٣ عضلات طولية (Longitudinal muscle layer) وهي طبقة عضلات

ثلاثة تلي السابقتين للخارج في حين توجد

طبقتين فقط بالمعدة والأمعاء وهما: العضلات

الطولية والدائرية

٣-٢-٣-٣ طبقة تحت المخاطية (Sub-mucosal Layer):

وتقوم بربط الطبقة العضلية بالمخاطية وتتكون من نسيج ضام به
الأوعية الدموية والليمفية والأعصاب.

٣-٢-٤-٣ الطبقة المخاطية (Mucosal Layer):

وتتكون من الطبقات التالية :

٣-٢-٤-١-٣ طبقة عضلية مخاطية (Muscular mucosal layer): وهي ألياف

عضلية طويلة ناعمة تتخللها ألياف عضلية دائرية وتقوم بتحريك
الغشاء المخاطي.

٣-٢-٤-٢-٣ طبقة الغلالة الخفيفة (Lamina propria): نسيج ضام ليفي

كولاجيني واسع الثقوب مفكك ليعطي لها حرية التمدد كما أنها غلالة
رفيعة تنتشر فيها الخلايا الملتهمية (Phagocytes). وهي من نسيج

طلائي عمادي مصنف بسيط حرشفي (Simple stratified columnar

epithelial tissues) تتخلله خلايا قد يكون لها تراكيوب

غديه تفرز المخاط (في حين تفرز هذه الطبقة بالمعدة والأمعاء
المخاط والآنزيمات وحض الهيدروكلوريك وبيكربونات الصوديوم).

٣-٣-٣ والتغيرات الغير ورمية (Non-neoplastic changes) بالمرى: حيث

تتضمن معظم حالات إصابة الطلائية بالمرى (و القفاة المعد معوية

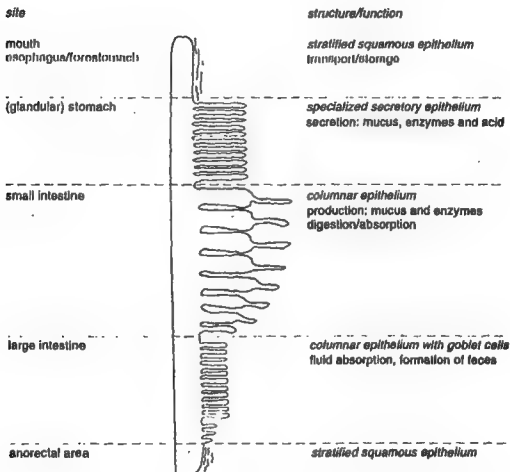
عموما) أضرار متوسطة كالحكة (Irritation Lesions) وهي تظهر بنفس

المسار كما بالأعضاء الأخرى وتسمى بالفساد (Degeneration) مع

التهابات (Inflammation) أو تزايد (Proliferation) أو اتحاد بعضها معا.

والأهمية الخاصة تكون للمكان الذي يحدث فيه الفساد طالما أن تركيب

مخاطية الأمعاء ليست متماثلة خلال القناة المعد معوية وأعتماذا
علي الموضع ووظيفة فإن الطبقة المخاطية تظهر اختلافات مرضية
ملحوظة نتيجة التعرض ، شكل رقم (١-٢) .



شكل رقم (١-٢): رسم تخطيطي للتركيب الموضعي الوظيفي
للمخاطية في القناة المعد معوية .

و بالنسبة للمريء ومقدمة المعدة : المعدة الأمامية (Fore stomach) فهي تعد مادة لعدد من التغيرات التهيجية ، فالأنسجة المرضية تكون مماثلة لمثيلها الموجودة بالجلد ، والإصابات المتوسطة (mild) تسبب تغيرات انقسامية تزايدية (Proliferative) والتي ربما تظهر في زيادة الكيراتينية (Hyper keratosis) . وتؤدي المواد المهيجة لموت موضعي (تتركز) بالطلائية وبعض التفاعل الالتهابي الواضح في اللحمية (Under lying stroma) . فإذا ما استمرت المادة في إظهار تأثيرها في التحلل الغشائي الفسادي (Degeneration) وزيادة الانقسام الغشائي ربما يحدث لرقعة دقة الطلائية مع تركيبات تشبه (Wart like structure) و الذي يسهل تمييزها عند الفحص في ما بعد الموت (Post mortem examination) .

ومع بعض المواد الكيماوية تتطور وبسهولة ظاهرة فرط الاستسماخ (Hyperplasia) مع تكوين سطح ورمي حلمي (Papillomatous) يتطور إلى نشوء ورمي (Neoplasia) والشكل التالي رقم (١-٣) يوضح التغيرات بين تفاعل الالتهابات الحادة وفرط الاستسماخ والسطح الورمي الحلمى .

إذا تعرض الجهاز المعد معوي للمواد السامة و التي تثلث أسطحه ، تكون طبقة المخاطية في كل مناطق (Segment) القناة قادرة على صيانة نفسها (Repair) وإعادة التوالد (Regenerative) فكل منطقة بها خلاياها المتحولة (Turnover) . ففي المريء تحدث زيادة في التوالد الخلوي بالمرضى الذين يعانون من ارتداد الالتهاب (Reflux oesophagitis) . فعمليات إعادة التوالد تكون ضرورية للأنسجة بفرض البقاء . ومن وجهة النظر التوكسيكولوجية والتي وجهت وركزت الانتباه على عمليات فرط الاستسماخ (Hyperplasia) و الميتابلاسيا : Meta plasia وكذلك (الديسبلاسيا : Dysplasia) و التي تتطور بالتعرض للمواد الكيماوية والعقاقير المتعاطاة بالغم أكثر من التعرض في الحياة اليومية . ويجب التنويه هنا بأن هذه التغيرات غالبا ما تتعلق بالتسرطن (Carcinogenesis)

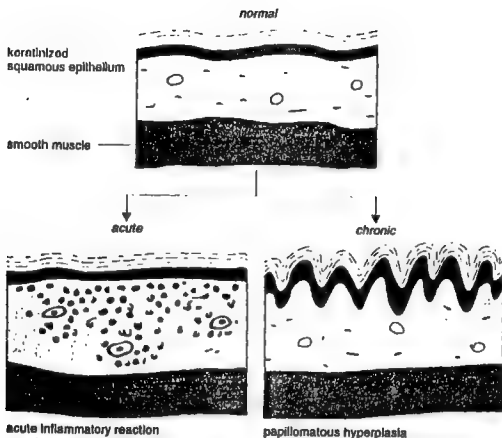
فكما سبق القول فلكل منطقة أو قطعة تظهر نمط متخصص (Sp. Pattern) من الهيبيربلاسيا أو الميتوبلاسيا أو الورم الغدي : أدينوما (Adenoma) أو الورم السرطاني : كارسينوما (Carcinoma).

ويبطن المريء بطلائية مصففة كيرياتينية و الأضرار التي ربما تحدث في المريء تماثل الموجودة في التجويف القمي . والدراسات الوبائية (Epidemulogical studies) قد أظهرت بأن الطلائية الكيرياتينية تظهر تغيرات ورمية (Tumorous changes) في الأفراد المعرضة للصبغات لسنوات. أما الورم السرطاني : كارسينوما بالمريء غالبا ما يرى في المرضى الذين يعانون من اضطراب في الحركة (Motility) يساهم مع استمرارية ركود المكونات (Stagnation) أي التهاب مريء كيمائوي (Chemical esophagites) أو لنمو بكتيري . فالمواد الكيماوية تحت الالتهاب المريء (Esophagites) والمميز بعدم ترشح خلايا الليمف والبلازما في طبقة المخاطية مع حدوث انبساط للأوعية الدموية وكذلك تكون سطح ورمي حلمي (Papellomatous) وهذا الشكل من الالتهاب المريء يبدو وأنه نذير للسرطان .

وربما تلعب الأضرار السامة نتيجة تعاطي الأطعمة الحريفة أو الأخذ اليومي للملوثات البيئية السامة والسموم المسرطنة في الغذاء (Carcinogens) وربما أيضا تلعب نقص الفيتامينات دورها الهام في تطور السرطان ففي حالة القرود المتعاطية لمركب : ١-سميثيل ١-نيتروز يوريا في البيئة الغذائية فإن الأمراض التالية تظهر كما بالترتيب التالي :

ضمور مع كيرياتينية زائدة (Atrophy & hyperkeratosis)

ورم سرطاني : كارسينوما حيث ظهرت بعد حوالي سنة من التعاطي في الأفراد بنسبة ٧١% من القرود المعاملة ومثل هذه النتائج تعطي انطباع لتقدم وتطور المسبب المرضى للكارسينوما في المريء .



شكل رقم (١-٣): التفاعلات المرضية للتركيب الموضعي في

مخاطية القناة المعد معوية.

٤- المعدة (Stomach):

٤-١- وهي كيس يقع معظمه يسار الخط الوسطى للجسم بالجزء العلوي من تجويف البطن وهو عضلي يبضايو يستقبل الطعام والماء من المريء عبر فتحة صمام الفؤاد (Cardial valve) وتخزنه حتى تقوم بدورها في هضمه وتختلف سعتها من ٠,٧٥ - ٢ لتر تبعاً للتكوين العام للجسم والنوع (ذكر - أنثى) والعمر ، وتختلف مورفولوجية المعدة تبعاً للأنواع .

٤-٢- يمكن تقسيمها في الإنسان الي أربعة مناطق هي، شكل رقم (١-٤) :

٤-٢-١ : (Cardia) : ويحتوى على الغدد القلبية (Cardial glands) المحتوية على خلايا مخاطية متكشفة وغير متكشفة وهى ذات خلايا عمادية بالمخاطية أو خلايا ذات إفراز داخلي (Endocrine cells)

٤-٢-٢ : جوف المعدة (Fundus) : وكلاهما و الجسم تتكون من خلايا متخصصة فعلى سطحها توجد خلايا جوبلت (Goblet cells) المنتجة للمخاط (Mucus) ، أما خلايا العنق (Neck cells) فهي خلايا جذعية (Stem cells) والمسؤولة عن إنتاج الخلايا الناضجة. أما خلايا شيف (Chief cells) فهي المنتجة للببسينوجين (Pepsinogen) أما خلايا أكسنيتيك (Oxyntic cells) فينفرد منها الحمض لمحافظة المعدة.

٤-٢-٣ : الجسم (Body)

٤-٢-٤ : البواب (Pylorus)

بينما في الفئران فلها تشريحها الخاص ، حيث تقسم لثلاثة مناطق فقط منطقة الثنيات (Folds) والتي تفصل المعدة الأمامية عن المعدة الخلفية الحقيقية : المعدة الغدية (Glandular stomach) ومنطقة الثنيات وهى السبب في أن الفئران والخيول لا يمكنها القيء وهو ما يجعل معدتها تحتفظ المواد السامة المعديّة (Stomach poisons) دون قيء فالقيء هي حالة طرد فجائي (Sudden expulsion) لمكوناتها للتخلص من بعض المكونات بها .

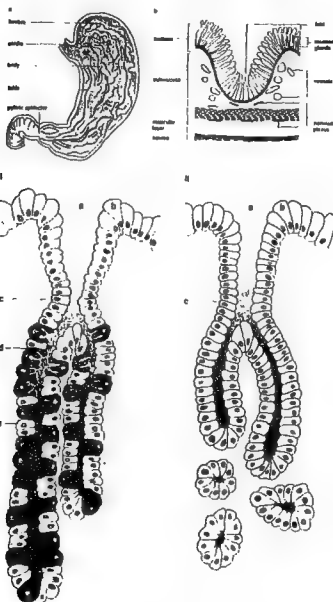
٤-٣ : وتتكون الطبقة العضلية بالمعدة من ثلاث طبقات هي :

٤-٣-١ : طبقة خلايا عضلية طولية .

٤-٣-٢ : طبقة خلايا عضلية دائرية : تلي الطبقة العضلية الطولية

السابقة

٤-٣-٣-طبقة خلايا عضلية طولية : تلي الطبقة العضلية الدائرية



شكل رقم (٤-١) : المعدة : قطاع طولي في المعدة وعرضي بجدارها.

٤-٤- والطبقة الداخلية لجدارها مخاطية ذات طبيعة ليبيدية تعمل كعائق ليبدى (Lipid barrier) تنتشر خلاله جزئيات السموم الليبوفيلية والسموم الغير أيونية بسرعة لتتأثر بالدم.

٤-٥- وتحتوى المعدة على أكثر من ٣٥ مليون غدة تفرز العصارة المعدية (Gastric juice) عند وصول الطعام لها أو عند رؤيته. والعصارة المعدية مائية في طبيعتها (٩٥% من حجمها ماء) والنسبة الباقية من تركيبها ٥,٠% مواد عضوية (الأنزيمات والمخاط) ومواد غير عضوية كحمض الهيدروكلوريك حيث يقوم المخاط بمعادلته والعمل كحاجز واقى بين الحمض والغشاء المخاطي للمعدة ولذا يمد مخاط المعدة الوقاية من المواد الغريبة علاوة على درجة أس أيون الهيدروجين (pH) المنخفضة له. والعصارة المعدية حامضية التأثير (حيث تركيز أس أيون الهيدروجين يتراوح فيها بين: ١,٦- ٢,٠) ويبلغ حجم العصارة المعدية ٢ لتر/يوم. وتقوم المعدة بإفراز أنزيمات تحلل البروتين مثل :

٤-٥-١- أنزيم الببسينوجين (Pepsinogen): وهو أنزيم أولى (Pro-enzyme) غير نشط والذي بلاملمسته لحمض المعدة يتحول لصورته النشطة : أنزيم الببسين.

٤-٥-٢- أنزيم الببسين (Pepsine): ويقوم بهضم البروتين حيث يكسر الروابط الببتيدية (Endopeptidase) لمبتابروتينات ثم إلى بورتوزات ثم إلى بولى ببتيد و يقف عند هذا الحد في العمل حيث يكون الطعام عقب هذه الفترة تحرك الي الأمعاء (وسط قاعدى ٦,٥) فلا يتناسب هذا الوسط مع الوسط الأمثل الذي يعمل فيه الأنزيم وهو وسط المعدة: ١,٦- ٢,٠ حيث يتواصل هدم البولى ببتيدات في الأمعاء لأحماض أمينية بإنزيمات الغدد المعوية وعصارة البنكرياس. ويفرز الأنزيم من الخلايا الرئيسية (Chief Cells).

٤-٥-٣- كاسترسمين (Castrisin) : ويوجد بمعدة الأطفال الرضع وهو يتبع أيضا أنزيمات (Endopeptidase) الخاصة بتكسير الروابط الببتيدية ويعمل على تركيز أس أيون هيدروجين قدره ٤,٠.

٤-٥-٤- الرينين (Renine) : ويوجد هذا الأنزيم بصغار الثدييات حيث لا يعمل إلا في وسط حامضى ضعيف. وهو الأنزيم المخسر للبن حيث يتحول بروتين اللبن إلى كازين (Casine) وفى وجود أيونات الكالسيوم

$$\text{لو } \left[\begin{array}{c} \text{التركيز الجزيئي } C_n \\ \text{التركيز الجزيئي للصورة المتأينة} \end{array} \right] = \frac{10 + 1}{10 + 1} = \frac{pKa - pH}{pKa - pH5}$$

لجزيئات المواد الحامضية الضعيفة $pH - pKa$

حيث يمكن الحصول منها على التركيزات النسبية الكلية (متأينة + غير متأينة) للإلكتروليت لأي جانب من الغشاء.

$$\text{لو تركيز الصورة المتأينة: } Ci \left[\begin{array}{c} pH - pKb \\ \text{تركيز الجزيئي} \end{array} \right]$$

لجزيئات المواد القاعدية الضعيفة

وطالما أن معدل تنفق الدم بمخاطية المعدة يحدد (Restricts) معدل اتسباب أي جزيئات لعقار أو سم يمكن أن ينساب أو يزال من العصاره المعدية فإن معدلات التركيز من الناحية العملية تكون أكثر صفراً عن هذا ، وكجزء من صيانة (Maintenance) لتدرج أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) والذي يحتاج لطاقة - (Expenditure) فإن العملية تكون ضعيفة ويعتمد على النفاذية الاختيارية للصورة الغير متأينة في الغشاء.

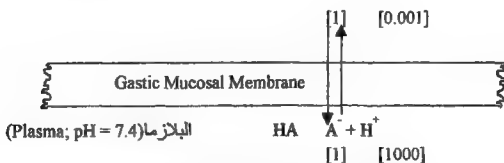


العصير المعدي

(Gastric juice; pH = 1.4)

HA A⁻

+ H⁺



شكل رقم (١-٥) : تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) على توزيع حمض ضعيف بين البلازما والعصير المعدي والذي يفصلهما الغشاء المعدي الليبيدي.

والمعادلات السابقة تبين أن جزيئات السموم القاعدية الضعيفة تكون متأينة بقوة في العصارة المعدية وبالتالي يقل امتصاصها (وهذا الموقف يتبدل إذا ما كان تركيز أس أيون الهيدروجين لمحتويات المعدة يتغير صناعيا).

٤-٨- وكما سبق يتراوح الأس الهيدروجيني للمعدة بين (١,٢-١,٨, ٧,٠) بسبب إفراز حمض الهيدروكلوريك من الخلايا الجدارية (Parietal cells) لطبقة المخاطية حيث يتم نقل أيونات الهيدروجين ضد التدرج في التركيز والبالغ 10^{-7} مول إلى 10^{-1} مول بخلايا تجويف المعدة وهذا النقل يلزمه طاقة في حدود ١,٥ كيلو كالورى/لتر من الإفراز ولهذا فالخلايا الجدارية غنية بالميتوكوندريا ويحتمل أن انتقاله يشمل عمل مضخة الصوديوم بوتاسيوم في وجود جزيئات أدينوسين ثلاثى فوسفات (ATP) أما انتقال بروتون الهيدروجين (H^+) عبر الغشاء الميتوكوندري فيتم بواسطة سلسلة نقل الإلكترونات حيث تقوم المواد المثبطة لأنزيم كاربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) بتقابل إفراز أيونات الهيدروجين (H^+) حيث يقوم هذا الأنزيم بتحفيز هذا التفاعل والذي ينتج عنه بيكربونات تتجه للدم وتجعل الوسط قلوي.



٤-٩- وينشط الهيستامين (Histamine) إفراز الحمض في وجود هرمون (الكاسترين : Gastrins) ينتج بالطبقة المخاطية البوابية بالمعدة ، حيث يؤثر الهيستامين على تكوين الأدينوسين موثو فوسفات الحلقى (c AMP) و المحفز لأنزيم بروتين كينيز الذى يفسر أنزيم كاربونيك أنهيدريز فيصبح أكثر نشاطا. ويثبط أنزيم فوسفو داي أسيتيريز (والكاسر cAMP) بالكافيين و الثيورومين فيسبب ارتفاع تركيز الأدينوسين فوسفات الحلقى (c AMP) فيحفز إفراز حمض الهيدروكلوريك . حيث يقوم حمض المعدة بتوفير الوسط اللازم لعمل أنزيم الببسين وقدفد الخواص الطبيعية للبروتين وكحاجز واقى ضد مرور الميكروبات المرضية للقناة الهضمية. كذلك تنتج الخلايا الجدارية عامل داخلى فعال (Intrinsic factor) ويؤدي انخفاض إفرازه السى قعر دم خبيث (Pernicious anemia) ونقص في الحمض .

٤-١٠- لقد لوحظ أن لوجود الايثيلين داي أمين تتراسينك (EDTA) يؤدي لزيادة نفاذية الأغشية وبالتالي زيادة الامتصاص للعديد من المواد الكيميائية سواء للأحماض أو القواعد القوية أو المواد المتعادلة وذلك لأن الإيثيلين داي أمين تتراسينك تزيد من نفاذية الأغشية حيث تمسك محلها الكالسيوم الموجود بالغشاء كذلك تؤدي حركة القناة المعد معوية خاصة بمنطقة المعدة تأثيرها على الامتصاص فتقلل الحركة يواكبه زيادة في معدل الامتصاص ككل والعكس صحيح

٤-١١- كذلك لوحظ أن السمية القمية تزداد للعديد من المركبات الكيميائية بتخفيف الجرعة هذه الظاهرة لوحظت مع العديد من المركبات الغريبة ربما يمكن شرحها بزيادة سريعة للمعدة الخاوية (Stomach emptying) والتي تحدث بزيادة حجم الجرعة وهنا يحدث امتصاص أسرع في الاثنى عشر (Duodenum) لإتاحة مساحة كبيرة للامتصاص.

٤-١٢- يلاحظ أنه بالنسبة لجزئيات السموم الحامضية الضعيفة التآين (Weak acids) والتي يعتمد معدل تآينها (Dissociation rate) على طبيعة تركيبها الكيميائي والبنائي (والمحدد في نفس الوقت لصفاتها الطبيعية والكيميائية و التي تتيج لها فرصة التفاعل مع المستقبل الحيوي) وعلى درجة حموضة الوسط المحيط ، فالسموم ذات الطبيعة الحامضية ضعيفة التآين تمتص الغالبية العظمى من جزئياتها بالمعدة حيث تميل للامتصاص بالانتشار فيها (فقابليتها للذوبان بالليبيدات تختلف بين العصارة المعدية الحامضية التأثير والعصارة المعوية- حيث البلازما- القاعدية التأثير). فعندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين لمحلول وسط خلية المعدة مساوي لقيمة لوغاريتم ثابت معدل التفكك (التآين) لجزئيات مادة سامة حاضبة ضعيفة مثل حمض السيليك فإن:

• نصف عدد جزئيات المركب السام: تكون في صورة أيونية تحمل شحنة سالبة لا

تمتص بالمعدة لعدم قدرتها على النفاذية أو الذوبان في ليبيدات المعدة.

• والنصف الآخر لجزئيات المركب السام: تكون في صورة غير متآينة يتاح لها فرصة الذوبان و النفاذية بالتالي فهي ليبيدات

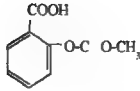
المعدة وبدرجة كافية تمكنها من الانتشار وكلما انخفضت قيمة اللوغاريتم السالب لثابت معدل التأين (pK_a) فإنها تدل على قوة جزيئي المركب السام الحامضي و بالتالي زيادة درجة تأينه ، فتقل النفاذية و الانتشار والعكس صحيح .

وعليه تنحصر أهمية معامل التفكك (التأين) لحمض أو قاعدة ضعيفة في اختلاف الأشكال المتأينة والغير متأينة من حيث درجة نفاذيتها وتوزيعها (Distribution) عبر الأغشية فجزئيات السموم الحامضية الضعيفة في الوسط الحامضي تكون غير متأينة فتتمر بسهولة من الغشاء الخلوي ويظهر معامل التأين قدرتها في العبور.

وكما سبق أيضا فإن قيمة اللوغاريتم السالب لثابت التأين لا تدل بمفردها على حامضية أو قاعدية جزيئي المركب السام فهي تعتمد أساسا على درجة تركيز أس أيون الهيدروجين (pH) وعليه فالمعدة الحامضية العصارة هي مكان امتصاص وانتشار السموم الحامضية الضعيفة لكونها في صورة غير متأينة:

فعند تناول قرص أسبرين (حمض الأسايك بالفم حيث ثابت معامل تأينه (pK_a) يساوي ٣,٤ فإن حموضة المعدة وطبقا لمعادلة هندرسون وهازليناخ فإن أكثر من ٩٩,٦% من عدد جزيئاته كحمض ضعيف تكون في صورة غير متأينة تمتص بجدار المعدة .

أما النسبة الباقية ٠,٤% تكون في صور متأينة وتتمر من المعدة للأمعاء بدون امتصاص وتصل للقناة أو الأمعاء القاعدية التأثير ($pH = 6.5$) فتتغير نسبة تأينها وتمتص الصورة الغير متأينة منها بعد ذلك كما بالشكل رقم (٦-١).

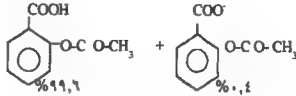


حمض الميسيك

↓
بالمعدة مكان امتصاص السموم
الحامضية الضعيفة (لكون غالبية
جزئياتها غير متأيونة)

$$I/N + PH = pKa$$

$$11/251 + 1 = 3,4$$



%٩٩,٦

%٠,٤

نسبة الصورة الغير متأينة

نسبة الصورة المتأينة

(وتمثل ٢٥١ جزئي تمتص بالمعدة)

(وتمثل ١١ جزئي تذهب للأعضاء)

شكل رقم (١-٦) : امتصاص السموم الحامضية الضعيفة بالمعدة

كذلك يلاحظ أن جزئيات السموم و الملوثات البيئية المتأينة (Ionized Poisons) بأي وسط وبصرف النظر عن درجة حموضة هذا الوسط فإنها تلاقى صعوبة بالغة في النفاذية والمروور عبر الأغشية الليبيدية لاختفاض قدرة ذوبان جزئياتها في الدهون المكونة للنسيج كما تلاقى صعوبة أيضا في التفاعل معها حيث أن جزئيات السموم المحتوية على مجموعة دالة فعالة (نشطة) قطبية (Polar group) كمجموعة الكربوكسيل أو الأمين أو الفوسفات

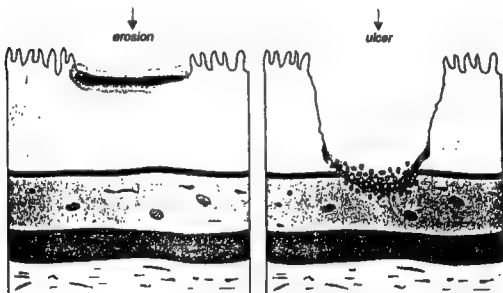
الكبرينات تتأين وتصبح ذات ميل كبير للذوبان في الماء فلا تتمكن من النفاذية عبر الأغشية.

٤-١٣- التغيرات المرضية الناتجة عن المواد الغريبة كالموثرات البيئية والسموم بالمعدة الغدية (Glandular stomach) فربما يتوقع أن الطلائية العالية التخصص للمعدة الغدية أنها عالية الحساسية للمواد المهيجة ، إلا أن الطبقة الطلائية بالمعدة يتم حمايتها بالطبقة المخاطية التي تغطيها ولذا فالأضرار الموضعية (Lesion) تحدث بدرجة أقل عما هو متوقع.

وهناك بعض المواد الكيميائية لها استثناء كبير كالكيمويات المسببة للتآكل (Crosive) والتغيرات القرحة (Ulcerative changes) في جدار المعدة خاصة المركبات الغير أستيرويدية (Non-steroidal compounds) المضادة للالتهاب (Anti-inflammatory) كالأسبرين والآلية الأساسية والتي بها تسبب مثل هذه المركبات التآكل أو القرحة أو الأثتين معا كذلك انتشار الغازات المعدية (Diffuse gastritis) سيتم مناقشتها .

و تتكون القرحة السطحية (Superficial ulcers) لطبقة المخاط من موت موضعي بؤري (تتركز بؤري: Focal necrosis) لطبقة الطلائية والاستروما المساعدة كما بالشكل التالي رقم (١-٧). وتكون القرحة السطحية محصورة في الطبقة السطحية للمخاطية الغدية وعادة ما تحدث تلقائيا بالعديد من حالات التآكل وغالبا ما تتمركز في منطقة الثنيات وتبدأ بنزيف (Hemorrhage) من المساحة المتآكلة النافذة وهو ما يظهر عند تشريح الجثة (Necropsy) في صورة مناطق محززة (Threads) بنية اللون أو بصورة جلطات (Glots) متشعبة حول المساحة المصابة. وغالبا ما تستعيد هذه الأنسجة حالتها الطبيعية وفي بعض الحالات فإن عملية الصيانة (الاستعادة) تلاحظ رغم استمرار التعريض وهو ما يسمى بظاهرة التكيف الخلوي الواقسي (Adaptive cyto protection) والفعل الواقسي هنا يساهم في تخليق البروستجلاندينات (Prostaglandins) في المخاطية. فالقرحة عبارة عن تلف (Lesions) عميق في جدار المعدة وغالبا ما تكون منفردة (Solitary) أو بعدد قليل وتمتد خلف المخاطية وتتخلل الطبقة المتاخمة.

وفي الحالات المتقدمة تتخلل حتى الطبقة العضلية للمعدة وتُعطى فتحة توصيل (Open connection) في التجويف البطني لها وتسمى بالتقرحات النقبية (Perforating ulcers) وتنتج التقرحات تفاعلات التهابية أكبر من التآكل. وقد تستعيد هذه الأنسجة صحتها من خلال عمليات صيانة خلوية تأخذ مجراها بإعادة التوالد (Regeneration) والتكيف وربما تظهر الخلايا الطلائية الجديدة والمعاد تولدها مختلفة عن الأصلية في شكلها وغالبا ما تكون مماثلة لطلائية الأمعاء أو المخاطية المكونة للطلائية الموجودة في المنطقة البوابية (Pyloric). وربما يثبط التليف الندبي (Fibrosis scars) في المنطقة البوابية وظيفة العضلة العاصرة (Pyloric sphincter) وهنا تتداخل مع المعدة الخاوية (Gastric emptying). وبعض الكيمائيات وكما سبق تسبب أضرار متفرقة (Diffuse lesions) لطبقة مخاطية المعدة وبدرجات متفاوتة ربما تختلف من الدرجة المتوسطة (Mild) أو الإصابة السطحية (superficial lesions) وهو ما يظهر بعد تعاطي الأسبرين أو المواد الحريفة (spicy) والمؤذية إلى إن تتركز معدي خطير. كما يتسبب عن تعاطي المحاليل الكاوية (Caustic liquids). وربما تنشأ الأشكال المزمنة من التهيج المتوسط نتيجة فرط الاستسماخ بالمخاطية (Hyperplasia).



شكل رقم (٧-١) : الإصابة البؤرية لجدار المعدة الغدي (التآكل - القرحة)

٤-١٤- والتلف التريدي بالمعدة (Proliferative lesions) تكون بداية السوطان في معدة الأفراد المصابة بأنيميا قاسية مهلكة (Pernicios) أو قرحة معدية مزمنة أو أنها تتحول إلى إزالة جزئية في المعدة (Gastric resection) وتكون عالية عن مثيلها في المجموع عالي الحساسية. والمجموع العالي الحساسية والأكثر تعرضا للخطر يكون موجودا في شيلي واليابان وكوستاريكا وأيرلندا وفيلندا ، حيث العديد من المواد النقية الأصلية (Active ingredient) في البيئة الغذائية تساعد في حث عمليات التسرطن .

ولقد أجريت العديد من الأبحاث في حث الأورام نتيجة لأخذ بيئة غذائية محتوية على النترات (Nitrates) . وأظهرت أبحاث التسرطن مع حيوانات التجارب العملية إمكانية تطور النشو الورمي المعدي (كارسينوما: Carcinomas) كما يلي :

التهاب معدي (Gastritis) ← ضمور (Atrophy) ← ميتابلاسيا ← كارسينوما.

فمن المقترح أن طور الضمور المعدي يكون نتيجة نمو بكتيري زائد على مخاطية الطبقة الطلانية بواسطة الكائنات الحية الدقيقة و التي تحول النترات (Nitrate) إلى نيتريت (Nitrites) و هذا التفاعل يأخذ مكانة على أس تركيز أيون هيدروجين منخفض وفي بعض الأمينات والتي تعود لتكون النيتروز أمينات المسرطنة.

ومن وجهة النظر الهستولوجية فإن الورم السرطاني المعدي (كارسينوما) يمكن أن يقسم لقوعين : كارسينوما معدية ربما تحول (Adapt) على التركيب الخلوي لطلانية الأمعاء أو تماثل أو تشابه خلايا المخاطية المعدية. فبعض أنواع الخلايا تكون أدنيوكارسينوما (وبعضها الآخر تكون كارسينوما والتي تعرف على أنها أورام خبيثة (Malignant)) في تركيب غدي مازال من السهل تعريفه) وعلى النقيض فالتركيب الغدي للكارسينوما قابل لأن يري ويميز بسهولة (Discernible) .

وكمية المخاط الموجودة في الأدينو كارسينوما تختلف بشدة حيث توجد أكثر في الأدينو كارسينوما المحتوية على خلايا تشبة الختم (Signet) وهذه الخلايا تسمى بذلك لأن النواة تراج لجانب واحد فتتماثل حلقة الختم حيث

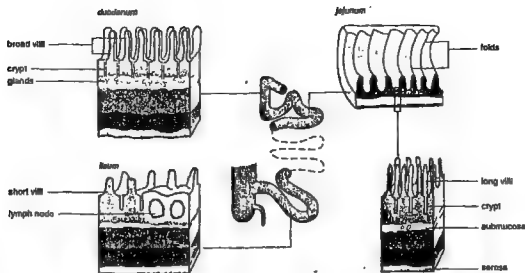
تتميز أيضا الديسبلاسيا في طبقة مخاطية المعدة بنفس النمط الخلوي حيث التكتشف الغير طبيعي بجانب التركيب الخلوي العضوي الفقير عند مقارنتها بالنسيج العادي ، ويعني أيضا النمط الخلوي زيادة في مستوي التلوين (Hyperchromatism) مع ترتيب غير منتظم للأتوية .

٥- الأمعاء (Intestines) :

١-٥- وهي أنبوية اسطوانية طويلة يتراوح طولها من أربعة الي خمسة أمتار وتبدأ بفتحة البواب (Pyloric open) أسفل المعدة وتسيطر عليها عضلة قابضة لمنع رجوع الطعام للمعدة وتسمى بالصمام البوابي (Pyloric valve) وتنتهي بفتحة الشرج (Anus) ويتم فيها معظم عمليات الهضم (Digestions) والامتصاص (Absorption) .

فهي المكان الذي يحدث فيه أعلى نسبة من الامتصاص للغذاء والفيتامينات والأملاح المعدنية والمونوسكريدات أما أملاح المرارة فتتمتص في الأمعاء الرفيعة (Ileum) في حين امتصاص الكميات الكبيرة من الليبيدات والايكتروليتات فيكون في القولون (Colon) .

٢-٥- يغطي التركيبات الخملية (Villi) ومراديب ليبركون (Crypts Liebr) Kiihn) غطاء مخاطي (Mucosal coat) و تفتح غدد ليبركون بتركيبات أنبوبية قصيرة بين الخملات شكل (١-٨). حيث يختلف عدد الخملات لوحدة المساحة فنقل تدريجيا تجاه الأمعاء الدقيقة



شكل رقم (١-٨) : الاختلافات الموضعية في الأمعاء الدقيقة.

٣-٥- وتنقسم الأمعاء الرفيعة تبعاً لوظيفتها والتي تعتمد على تركيبها التشريحي والهستولوجي إلى :

٣-٥-١- الأثني عشر (Duodenum) :

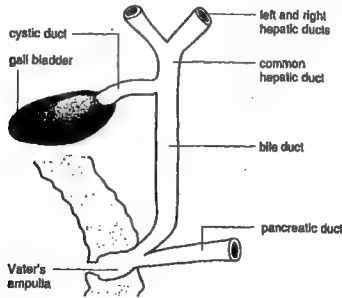
وتبدأ من فتحة البواب عقب المعدة مباشرة ثم تنثني لأعلى ولليمين وبشكل قوس ثم ترجع للعكس ولأسفل ويبلغ طولها اثني عشر أصبع لذا تسمى بالاثني عشر. وتحتوي الغلالة الخارجية (Lamina propria) على العديد من الأوعية الدموية والليمفية، أما تحت الطبقة المخاطية (Sub-mucosal layer) للاثني عشر فتتميز بوجود غدد برونر (Brunner glands). وتفتح في بداية القناة الهضمية بالقناة البنكرياسية الصفراوية المشتركة (Common pancreatic bile duct) شكل رقم (١-٩) والتي تجمع عصارتها :

٣-٥-١-١- الصفراء : والتي تخرج من كيس الصفراء (Gall bladder) حيث يقوم الكبد بإفرازها لهضم المواد الدهنية ويتراوح حجمها بين ٥٠٠-٨٠٠ ملل وهي عصارة قلوية التأثير حيث تحمل هذه العصارة التي السد بالوريد البابي والشريان الكبدي .

٥-٣-١-٢- البنكرياس : ويفرز عصارة البنكرياسية في نفس القناة المشتركة وتحتوى العصارة على هرمون الأنسولين الذي تفرزه خلايا جزر لانجر هانز (عدد صماء) و تقوم بتنظيم كمية السكر بالدم وتحتوى العصارة البنكرياسية (٧,٥ لتر/يوم) أيضا على بيكربونات صوديوم والتي يعزى لها قاعدية العصارة ، فى نفس الوقت تقوم بمعادلة الحمض المعدي : حمض الهيدروكلوريك و المختلط مع الكتلة الغذائية الاتية لها من المعدة وتحمى مهاجمة الغشاء المخاطي للأثني عشر من الحمض .

كما أنها تحتوى على إنزيمات تؤثر على الروابط الجليكوزيدية بجزئيات الكربوهيدرات مثل: أنزيم ألفا-أميليز (α -Amylase) : والذي يقوم بهضم المواد الكربوهيدراتية (نشأ و جليكوجين) ويحولها لسكر مالتوز ثنائى.

ومن الشيق أن بعض الجسيمات (Particles) وجزئيات المواد الغريبة يمكن وأن تمتص هنا ، فجسيمات صبغات الأزو (Azo dyes) والمختلفة فى الحجم والتي غالبا ما يقع متوسط قطرها فى عدة مئات من الأنجستروم تمتص بالأثني عشر.



شكل رقم (١-٩) : الأثني عشر و القنوات المتصلة به

٣-٢-٥ : Small Intestines : الأمعاء الرفيعة :

٥-٣-٢-١- أنبوبية متعرجة وملتوية يبلغ طولها من أربعة إلى خمسة أمتار وتبدأ من الأثني عشر مباشرة وحتى بداية الأمعاء الغليظة وتقوم بإفراز العصارة المعوية والتي تبلغ ٣ لتر/يوم وتفرز بالآلاف الغدد الدقيقة والمسامة بغدد ليبركن المعوية (Lieber Kühn) وتحتوى على إفرازات البكترياس والصفراء وعلى تركيز عالي من البكتريونات ولهذا يبلغ أس تركيز أيون الهيدروجين بها إلى ٨ .

٥-٣-٢-٢-و يحتوي النسيج المعوي على أنواع الخلايا التالية:

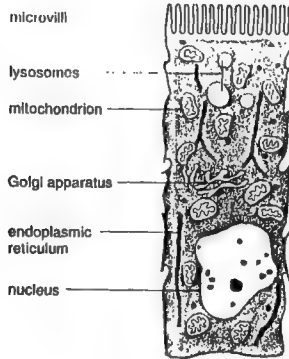
٥-٣-٢-١- الخلايا الممتصة (إنتيروسايت): (Absorptive cells (Enterocytes) وهي خلايا طلائية عمادية ولها حافة مصففة كالفرشاة (Striated border) فهي أغلب الخلايا الشائعة في الخملات حيث أشار الفحص بالميكروسكوب الإلكتروني أنها تتكون من خملات ميكرونية دقيقة أسطوانية متوازية، حيث يوجد على الغشاء الخلوي لهذه الخملات خيوط

دقيقة (Micro filaments) تتكون من بولي سكاريدات مخاطية (Muco poly saccharides) ، حيث تقوم هذه الخيوط بحماية الخلايا من الأنزيمات المحللة للبروتينات (Proteolytic enzymes) وبالتالي تحمي جدر المعدة من هضمها ذاتيا (Auto digestion) ، شكل رقم (١-١٠) وتمتد الخلايا الدقيقة (Micro villi) بأنزيمات مختلفة تلعب دورا هام في الخطوات النهائية لهضم المواد الغذائية، في نفس الوقت فإن الخلايا و الخلايا الدقيقة تمد الأمعاء الرقيقة بمساحة سطحية كبيرة تتناسب و سعة الامتصاص للمواد الغذائية.

٥-٢-٢-٢-٢-٢ خلايا جوبليت (Goblet cells) : وهي الخلايا المفردة للمخاط (Mucus) وهي مبعثرة خلال العديد من خلايا الممتصة (انتيروسايت) ، حيث كتلة المخاط عادة ما تفرز ككل وتحمي النسيج الطلائي ضد التلف الميكانيكي.

٥-٣-٢-٢-٣ خلايا بانېث (Paneth cells): وهى قليلة العدد (Rarely) وموجودة فى أخاديد غدد ليبركون وتحتوى على حبيبات متعادلة

(Eosmophilic) ويعتقد أنها تنتج إنزيم يحلل البكتيريا مائيا (Bacteriolytic) يسمى ليسوزيم (Lysozyme) كما تحتوى على طبقتين عضليتين : الطبقة الداخلية عضلات دائرية أما الطبقة الخارجية فهي عضلية طولية.



شكل رقم (١٠-١) : أنواع الخلايا بالخملات

٣-٢-٣-٥ وتعد الطبقة المخاطية بالأمعاء الدقيقة كحاجز هام (Barrier) لامتصاص المحاليل والمواد الأخرى من تجويف الأمعاء للشعيرات الدموية (الدورة الدموية) وهذا الحاجز المقوى (Reinforce) بوجود ما يسمى بالاتصال المحكم للعقد (Tight Junction) وهذه الاتصالات غير منفذة للعديد من الجزيئات

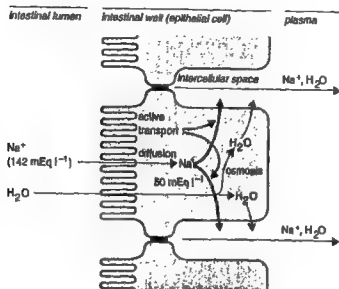
الكبيرة ولكنها تسمح بمرور الجزيئات الصغيرة والماء. ويلعب الكالسيوم هنا دور هام في صيانة هذه الاتصالات المحكمة. ولفترة طويلة ظلت آلية أخذ الماء من تجويف الأمعاء الدقيقة غير واضحة تماما حتى ثبت أنه يتمص مع الغذاء. وانتقال المحاليل يتم خلال الفراغات الجانبية الخلوية ويقاد بالضغط الاسموزي المتدرج (Osmotic pressure gradient) بين الخللات وفي الخلايا.

٥-٣-٢-٤- أما خلايا العضلات الناعمة بالأمعاء فتكون بمثابة التأكيد على أن محتويات الأمعاء الدقيقة قد خلطت جيدا. فهي تؤدي لحركات طويلة لمكونات الأمعاء حتى تأخذ الإنزيمات الهاضمة فرصة كبيرة للدخول في كتل الغذاء و يجب الأخذ في الاعتبار بأن خلايا العضلات الطويلة الناعمة موجودة ابتداء من منتصف المريء وحتى فتحة الشرج بالقناة المعد معوية ولكنها في العضلة العاصرة (Sphincters) يحدث لها تغيرات متخصصة. والخلايا العضلية الناعمة وكما سبق تترتب طوليا ودائرية وكصفى تركيبية هامة لخلايا العضلات الناعمة فإنها تكون ما يعرف خلية - خلية (Cell to cell Junctions) والتي تسمح بالاتصال المباشر الميكانيكي بين الخلايا.

٥-٣-٢-٥- ويتم الامتصاص الرئيسي (الكلي) للمواد المهضومة (٩٠%) بتجوفها (وهي بصورة سكريات أحادية و أحماض أمينية ودهنية وجليسرين) حيث يحملها الدم أو الليمف لخلايا أنسجة أعضاء الجسم المختلفة للاستفادة منها ثم تخزين الزائد عن الحاجة و كل هذا يتم قبل وصول كتلة الغذاء للأمعاء الغليظة .

و ترجع قوة الامتصاص الهائلة للأمعاء الدقيقة لوجود الخللات و التي يبلغ عددها الملاين و يسمح شكلها بزيادة مساحة المسطح الكلي وهو ما يؤدي بدوره لزيادة الامتصاص علاوة على كونها غنية بالشعيرات الدموية و الليمفية و بجانب حركتها الدودية التي تساعد على تقليب الطعام المهضوم و ملاصقة أكثر للجدران مما يتيح فرصة أكبر للامتصاص . ولقد أثبتت التجارب أن امتصاص الصوديوم يكون أساس لامتصاص المواد السكرية مثل السكريات والأحماض الأمينية والأيونات والطاقة اللازمة لدخول الصوديوم خلال خلايا الغشاء القمية (Apical cell membrane) تثبتت بكل العمليات الكهربية والبيوكيميائية فتتدفق الصوديوم خلال الغشاء القاعدي الجانبى (Baso lateral membrane) يأخذ مكانه ضد التدرج الكهروكيميائى ولهذا

يحتاج لطاقة يحصل عليها من تحلل جزئيات الأدينوسين ترائى فوسفات والأنزيم المسئول عن هذه العملية هو $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$ والموجود في خلايا الغشاء ، شكل رقم (١١-١).



شكل رقم (١١-١) :تخطيط يمثل الامتصاص السلبي لأيونات الصوديوم وإفرازه النشط بالبلازما حيث تتدفق المياه سلبا.

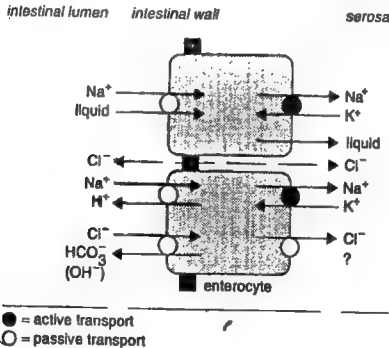
أما المركبات الذاتية في الماء (كالكالسيوم والسكريات والأحماض الأمينية والفيتامينات وأملاح المرارة) فتمتص خلال خلايا الغشاء القمية (Apical cell membrane) وانتقال هذه المواد من الخلية خلال الغشاء القاعدي الجانبي لا تحتاج لطاقة لأن عملية لنقل هذه تقاد بالتدرج في التركيز أو آلية المواد الوسطية الحاملة (Carrier mediated mechanism) .

كذلك أثبتت الدراسات بالجسم أن الصوديوم والكلوريد يمتص بينما يفرز البوتاسيوم والبيكربونات والقوة التي تقود لدخول الصوديوم خلال الخلايا

القيمة بالغشاء هي اتحاد لقوتي التدرج الكيميائي والكهربائي ، شكل رقم (١) - (١٢) . أما إزالة الصوديوم خلال الغشاء القاعدي الجانبي فتحدث خلال نظام $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$ وتكون النتيجة هي جهد سالب في المحفظة (Lumen) وآلية الانتقال الخلوي لامتنصاص الكلوريد فلم تثبت تماما حتى الآن.

فالكاينيكولات أمين على سبيل المثال تزيد من امتصاص أيونات الصوديوم والكلوريد ، أما الجليكوروتينيدات والكورتيكويدات المعدنية (Mineralo corticoids) فتزيد من امتصاص الأملاح والماء في القولون ويعزى هذا التأثير جزئيا لزيادة نشاط أنزيم $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$.

كما أن التغيرات في نقل الأيون يمكن ملاحظتها قبل التغيرات في نشاط الأنزيم السابق المميز ، أما الزيادة الحادة في نقل الأيون في القولون فتكون بسبب الالدوستيرون (Aldosterone) نتيجة لزيادة في امتصاص الصوديوم خلال الخلايا القمية للغشاء.



شكل رقم (١٢-١) : آلية نقل المحاليل والالكتروليتات بخلايا الأمعاء

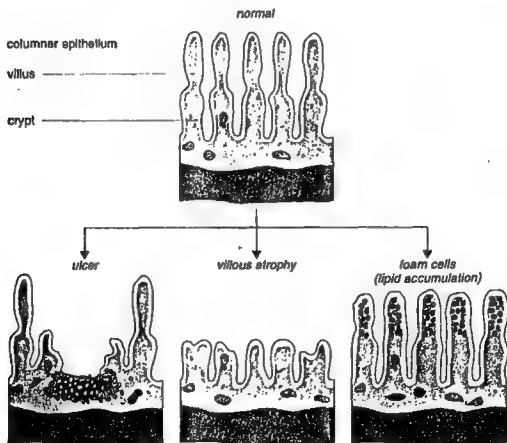
٥-٣-٣- تتطور التغيرات المرضية في الأمعاء الرفيعة (Small intestine):
عندما يضطرب الاثران الفسيولوجي المعقد والنتاج أساسا في التغيرات
الوظيفية و التي تشمل فقد زائد للسوائل أو لللايكتروليجات أو لكلاهما و
الامتصاص الغير عادى (Mal astorption) و القي و الإسهال . ومن الوجهة
العملية فإصابة القرحة أقل عمومية هنا عن المعدة. والأمثلة المعروفة جيدا
لإصابة الأمعاء الرفيعة بالكلاب كنتيجة لإعادة دورة (Re circulation) للمواد
الغير إستيرويدية المضادة للالتهاب ، وهنا يمكن أن تحدث الإصابة بدرجات
مختلفة من الشدة . والنهج الأكثر انتشارا يصاحب بتفاعلات التهابية و التي
ربما تتطور عقب تعريض الأمعاء إلى المواد الكيماوية أو المعادن مثل
الزرنيخ والزنبق .

و تؤدي الكيماويات المثبطة للنشاط الميتوزى (Mitotic active) للخلايا
الطليعية (Precursor cells) في أخاديد قاعدة الخملات الي تأخير نمو الخملات.
ووقف نموها ربما أيضا يكون بسبب زيادة في معدل موت الخلايا عند قمة
الخملة وبدون نفس المعدل للإزاحة بالخلايا الجديدة. وتسبب زيادة معدلات
إنقسام الخلية استطالة الأخدود وهنا سوف ينتقل معدل الخملات/ الأخدود إلى
مصلحة الأخدود..

فعلى سبيل المثال الميثوتركسات (Methotrexate) تخفض تخليق حمض
الديوكسي نيوكليك (DNA) فيثبط أنزيم (Di hydro folate reductase) وهذا
بسبب إصابة حادة في طلائية الأمعاء مميزة بإنخفاض النشاط الميتوزى في
أخدود الخملات وتقصير الخملات. أما الكحوليات و اليودأسيتاميد فيحث زيادة
في عدد الخلايا الميتة عند قمة الخملات . كذلك فالمثال المعروف للمواد
المناعية و التي تحدث ضمور الخملات (Vilous atrophy) هي الحساسية
الزائدة لبروتين القمح : الجلوتين (Gluten) . حيث تقاس مخاطية البشر من
إستعادة التشوّهات المناعية (Immunological abnormality recovery) عند إزالة
الجلوتين من البيئة الغذائية.

ومن حين لآخر فالكيمويات تسبب تأثيرات مختلفة مثل تراكم الليبيدات والناجمة بسبب التعرض للتراسيكولين فتتكون الخلايا الرغوية (Foam cells) في الغلالة الرقيقة (Lumen propria) للخصلات والناجمة عن بعض المواد (أسترات الاريثرومايسين (Erythromycin) والمواد المنظفة (Detergents)) والتي تتخلل الخلايا الممتصة ثم تلتهم بالخلايا المبطنة الملتهمة (Under lying macrophages) والتي تتداخل مع نظام الأنزيمات البيوسومالية وتتراكم في الخلايا الملتهمة. فإذا أستمّر أخذ هذه المواد (خلايا رغوية) فيمكن وأن تظهر في مكان آخر كالغدد الليمفية للمسايق (Mesenteric) أو الكبد.

والشكل التالي رقم (١-١٣) يعطى فكرة عامة عن التغييرات المورفولوجية الحادثة في الأمعاء نتيجة لتلاص المواد السامة.



شكل رقم (١٥) : أمثلة للتغيرات التركيبية المحنة بالكيمويات .

٥-٣-٤- أما الأضرار التزايدية (Proliferative lesions) بالأمعاء الدقيقة : قد تظهر الأمعاء الدقيقة بعد تعرضها للمواد الكيميائية السابقة ورم سرطاني (أدينوكارسينوما: Adenocarcinomas) وهو نسيجا غير شائع الحدوث حيث تساهم عدة عوامل في ذلك كالتحول السريع (Rapid transit) لمكونات الأمعاء حيث الكائنات الحية الدقيقة (الفلورا) متباعدة نسبيا فيها وسريعا ما تتحول أو تتقلب (Turnover) لخلايا الأنثرووسيت . ولكن الثابت مع بعض مناطق القناة المعوية هو عمليات الالتهاب المزمن (مرض : Grohnis) مع انسداد جزئي فيها (Partial obstruction) . ويعتقد أن مرض (Grohnis) يزيد خطورة تطور أدينوكارسينوما.

والتغيرات في الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء (فلورا الأمعاء) تنبهة فرط الاستسماخ (الهيبربلاسيا : Hyper plasia) وهذه العمليات تكون بمثابة مرحلة أولية للورم (Pre neoplastic). ويلاحظ زيادة حدوث ورم خبيث في الأنسجة الضامة الليمفية (Lympho sarcoma) بالأمعاء الدقيقة على المدى الطويل حيث يعاني الفرد من مرض (Coeliac) وأسعال البلاد غير الاستوائية (non-tropical sprue) حيث لا يوجد تنسيق أو توافق وهو ما يعزى إلى الحساسية لجولتين الغذاء (Glutien). وهذه النتائج تكون قبل إكمال موت خلايا الأنثرووسيت و فرط الاستسماخ بأخايد ليسبركون (Liber koun) حيث يلاحظ انتشار تكاثري في خلايا الليمفوسيت وخلايا البلازما الموجودة في تحت الطبقة المخاطية بالأمعاء.

٥-٣-٣- الأمعاء الغليظة (Large intestine) :

٥-٣-٣-١- وتبدأ عند نقطة اتصالها بالأمعاء الدقيقة وبصمام لا يسمح برجع الطعام (Ileo cholic valve) يسمى بالصمام اللغائي القولوني وبالجانب الأيمن. وتقوم الأمعاء الغليظة بتكوين البراز وطرده للخارج بعد امتصاص الماء والاليكتروليتات (الأملاح) وهضم السليلوز في بعض الكائنات.

ويبلغ طولها متر الي متر ونصف . وتخرج منها ما يعرف بالزائدة الدودية للداخل (Vermiform = appendix) ثم ترتفع لأعلى فتسمى بالقولون

الصاعد (Ascending colon) ثم تسير مستعرضة أعلى الأمعاء ويعرض الجسم وتسمى بالقولون المستعرض (Transverse colon) ثم تنثني لأسفل مرة أخرى وتسمى بالقولون الهابط (Descending colon) ثم تستعرض حتى الخط الوسطى للجسم وتكون المستقيم (Rectum) الذي يفتح خارج الجسم من خلال قناة شرجية (Anal canal) بفتحة الشرج (Anus). وتكون قناة قصيرة المرحلة الانتقالية بين مخاطية (Mucosa) الأمعاء الدقيقة والخلية العادية. وتتميز مخاطية الأمعاء بنسيج طلائي حرشفي متوسط الكيرياتينية (Stratified moderately karatinized squameous epithelium tissues) أما من حيث أنواع الخلايا الطلائية فيها فهي مماثلة لمثيلتها بالأمعاء الدقيقة حيث تحتوي الأخاديد على خلايا جوبلت بكثافة أكبر عن مثيلتها بالأمعاء الدقيقة وكنيجة لذلك يكون الامتصاص أقل. ولا تحتوي طبقة المخاطية على خملات أو على أخاديد دقيقة كما في حالة الأمعاء الرفيعة. أما الغلالة الرقيقة فتحتوى على الأوردة (Plexes) كما تحتوى الطبقة العضلية والتي تتضمن طبقة عضلات دائرية وتضغط (Fuces) لتكون العضلة العاصرة الشرجية (Anal sphincter).

٥-٣-٢- وكما سبق تصل المواد الغذائية المهضومة وما تتضمنه من مواد غريبة كالسموم والملوثات البيئية (Environmental pollutants) وأضافات الأغذية (Food additives) للدورة الدموية عن طريق:

٥-٣-٢-١- الدم (Blood): حيث الشعيرات الدموية الدقيقة والمنتشرة بالخملات والغشاء المخاطي للأمعاء والتي تقوم بامتصاص (جمع) السكريات الأحادية والأحماض الأمينية والماء والأملاح والفيتامينات وجزيئات الملوثات البيئية والسموم الذائبة فيها (و التي غالبا ما تتمتع بدرجة من القطبية تتيح لها ميل كبير للذوبان في الماء) ، وتتجمع هذه الشعيرات تدريجيا وتكون أوردة أكبر فأكبر لتصب في النهاية في الوريد البابي الكبدي (Portal hepatic vein) الذي يدخل الكبد ويتفرع فيه لأوردة أدق فأدق فشعيرات دموية دقيقة وهنا تتعرض جزيئات هذه السموم بالكبد للعديد من التفاعلات الأولية: تفاعلات التمثيل من النوع الأول (Primary reactions: Metabolism phase: I) فينتج عنها جزيئات أكثر قطبية وملائمة للإخراج أو للدخول في التفاعلات الثانوية (Secondary reactions: Metabolism phase: II) ثم تتجمع مرة أخرى

فإن الديسبلاسيا تظهر ماكروسكوبيا كمخاطية مسطحة او كخملات مخاطية أو مخاطية عديدة الأقدام (Polypoid).

٣-٤-٢- وقد تتكون كتل ورمية بصورة نتوءات أو أنابيب على مخاطية القولون والمستقيم (Colorectal & Tubular adenoma) ويزداد ظهور هذه الحالات بتقدم العمر.

*adenomatous
polyp .*



*invasive
carcinoma*



*polypoid
carcinoma*



*papillary
adenoma*



شكل رقم (١-١٦) : أمثلة أورام القولون

٦- البنكرياس (Pancreas) :

٦-١- البنكرياس غدة عنقودية يتراوح طولها بين ١٤-١٨ سم أمام الأثني عشر و تحت المعدة و يفرز عصارة البنكرياسية في القناة المشتركة فهو عضو افرازي تتعلق معظم خلاياه في الأفراد البالغين بالإفراز الخارجي (Exocrine secretion) ، فخلايا أحدي فصوصه (Acins) تفرز أنزيمات بادئة أو مولدات أنزيمية غير نشطة كالأميليز (Amylase) والليباز و التريسين و التي تلعب دورها في عمليات الهضم بالأمعاء الرفيعة. أما الخلايا المفرزة داخليا (الأندوكرين: Endocrine) فتنتج هرمون الأنسولين (Insulin) والجليكاجون (Glucagon) حيث تترتب هذه الخلايا في تجمعات تسمى بجزر لانجر هانس (Islets of Langerhans) وتظهر هذه الجزر ميكروسكوبيا كجزر من الخلايا (Strands of cell) منغمدة في كمية قليلة من النسيج الضام الغني بشبكة من الشعيرات الدقيقة وتتوزع عشوائيا في خلايا البنكرياس خارجية الإفراز .

وتأخذ خلايا البنكرياس خارجية الإفراز شكل مضبة و نواتها متمركزة في القاعدة وبالجاء السفلي و ترتكز الخلايا على غشاء قاعدي . ويحيط السيوبلازم بالنواة ويحتوى على شبكة أندوبلازمية خشنة كاملة التطور وبعض الميتوكوندريا ، أما قمة الخلية فمتعادلة (Eosinophilic) كما تحتوي علي حبيبات زيموجية (Zymogen) ترتبط بالغشاء. فالأنواع المختلفة من الخلايا موجودة ولكن تميز فقط ميكروسكوبيا (Ultra structurally) إلى خلايا بيتا وهي الغالبة من حيث التعداد و التي تميل لأن تتمركز تجاه مركز الجزيرة وهي المنتجة للأنسولين أما الخلايا ألفا فهي قليلة العدد على أطراف الجزيرة و تنتج الجلوكاجون .

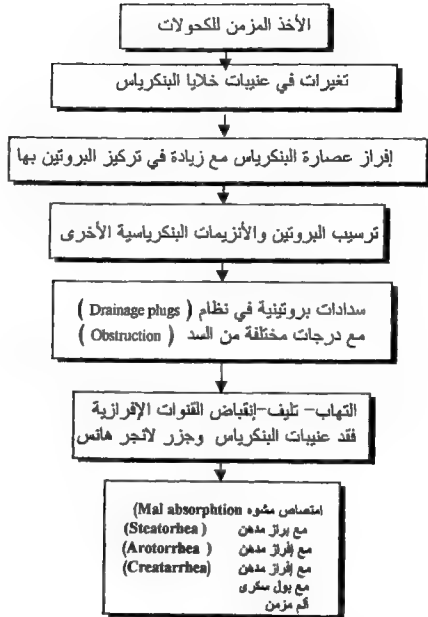
٦-٢- يتأثر البنكرياس بالمواد الغريبة والجدول التالي رقم (١-١) المؤدية لأضرار بالبنكرياس ، فيحتوى فول الصويا الخام مثلا على مدى من البروتينات مثل مثبطات أنزيم التريسين (Trypsin) كما يسبب زيادة في تخليق البروتين في البنكرياس ويثبط إفراز الأنزيمات مثبطات أنزيم التريسين فسي الفول تزيد الإفراز الأنزيمي للبنكرياس ويكون بالصورة المثبطة المعقدة الغير نشطة (Inactive trypsin- trypsin inhibitor complex) و التي بدورها تخمد

أو تكبت (Suppression) أنفراد الأنزيمات البنكرياسية و التي تظهر التريسين حر . فوجود هذه المثبطات للتريسين في الاثني عشر تكون ناتجة عن إفراز مادة كولي سيستوكينين (Gholecystokinin) و التي تلعب دورها أيضا كمثبط لأنزيم التريسين وتسبب ضمور زائد (hyper trophy) في البنكرياس.

جدول رقم (١-١) : الأضرار السامة للبنكرياس لتعرضه للمواد الغريبة :

المسبب	المرض
فيوروسيميد Furosemide	degranulation (=loss of zyogen granules) زلة الحبيب
إيثيونين -نقص النحاس Ethionine, copper deficiency	Acinar atrophy ضمور الفصوص
نقص الزنك zinc-deficiency	acinar degeneration تلف الفصوص
Puromycin, 4-hydroxyaminoquinoline-1-oxide بيوروميسين ، ٤-هيدروكسي أمينو كينولين-١-أكسيد	Necrosis موت موضعي
المنجنيز Manganese	Pancreatitis التهاب بنكرياسي
بنتاجاسترين- فول Pentagastrin, soybeans	Acinar hyperplasia/hypertrophy فرط استئماخ
كحول الأيثانول Ethanol	Fatty change تغير الدهون
المضادات الحيوية Antibiotic	interstitial cell vacuolization تكيس الخلايا
N-nitroso-methyl (2-oxopropyl) amine ن-نيتروز-ميثيل (٢-أوكسي بروبيل) أمين	formation of hepatocytes like cells تكوين خلايا كبدية مشابهة للخلايا العادية

٦-٣- الميكانيكية الفعلية لتأثير المواد الغريبة على حدوث التهاب بنكرياسي حاد غير معلومة تماما ولكن مبادئه تكون ناتجة عن آلية الهضم نفسها (Auto digestion) . وتكون الأنزيمات المحللة للبروتينات البنكرياسية (Pancreatic proteases) نشطة في البنكرياس نتيجة اضطرابات مثل الأسكيميا (Ischemim) والأنوكسيا (Anoxia) والرضوض (Trauma) . والأنزيمات النشطة وأساسا التربسين تنشط باقي الأنزيمات و التي في النهاية تؤدي لتدهن (Steatosis) البنكرياس والأنسجة المحيطة . و يكون سبب ذلك المواد الكيميائية والعقاقير المسببة للالتهابات بصفة عامة والكحولات بجانب اضطراب بالقناة الصفراوية. وتعد الكحولات هي المسبب الرئيسي لالتهاب البنكرياس المزمن لترسبها في الفقرات المفرزة ويتبع ذلك ضيق مجراها (Stehosos) لدرجة اعتراضه (Obstruction) مع ضمور و تليف الغدييات (Acinar) شكل رقم (١٤-١) ، ثم تحدث مدادات بروتينية (Protein Plugs) تتكون من الأنزيمات البنكرياسية المترسبة والتريسينوجين (Trypsinogen) المنهار جزئيا والتربسين.



شكل رقم (١-١٤) : رسم تخطيطي يمثل عمليات التهاب البنكرياس بواسطة الكحولات

الباب الثاني

الامتصاص

الفصل الأول

آليات الامتصاص:

الامتصاص بالانتشار السلبي

الامتصاص بالانتقال النشط

الامتصاص بكتلة الأكتين معا

آلية امتصاص (انتقال) الأحماض الدهنية

آلية امتصاص الفيتامينات

آلية امتصاص الماء والسموم الذاتية فيه

مقدمة

تتم عملية الامتصاص للمواد الغذائية التي تم هضمها من تجويف مناطق القناة المعد معوية بعدد من آليات النقل والتي تتفاوت باختلاف طبيعة التركيب البنائي و الكيميائي للمكونات المراد نقلها وتركيز هذه المواد علي جانبي الغشاء المنقلة عبرة و كمية الطاقة اللازمة لذلك من قبل خلايا النسيج الناقل .

ويتم الامتصاص هنا بإحدى الآليتين :

١- الانتشار السلبي (Passive diffusion) :

وهي الآلية الشائعة للامتصاص بالقناة المعد معوية للمواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية حيث يتم الامتصاص من تجويف الأمعاء حيث تركيزها الأسموزي العالي- إلى الخلايا المبطنه للأمعاء والخلايا حيث يكون التركيز الأسموزي أقل وهنا يكون:

انتشار الريبوز < الجلوكوز < الفركتوز

وهنا لا تلعب الأغشية دورا في الانتقال كما أنه لا يستلزم الخلية بذل طاقة .

ويؤثر الانتشار الملبي بعوامل عديدة فتعد حواجز الامتصاص بالانتشار السلبي تركيب أو تركيبات طلائية من خلايا الأنثيروسميت (Enterocyte) تبعا للصفات الفيزيوكيميائية للمركب، حيث توجد طبقة مائية (Aqueous layer) على سطح خلايا الأنثيروسميت تكون حاجز أولى (Constitutes) لامتصاص المواد الغريبة لداخل الدم وهذه الطبقة المائية ربما تكون عامل محدد للمواد ذات التركيب الهيدروفوبي (المحب للماء) والمواد التي ترتبط بالمبوسين (Mucin) . أما الغشاء القمي (Apical membrane) والستراكيب السيوتوبلازمية والغشاء القاعدي و جدر الأوعية الشعرية النومية الليمفية فكلها تراكيب ليبيدية محبة للدهون (Lipophilic) لذا فهي أكثر نفاذية للمواد المحبة للدهون.

كذلك أظهرت الأغشية الخلوية أيضا أنها غير منفذة للعناصر الأيونية. والعامل المحدد لامتصاص بالقناة المعد معوية للمواد الغريبة هو إزالة المواد الغريبة (Xenobiotics removal) من مكان الامتصاص بالشعيرات الدموية أو بتصرفها (Drainage) من المصارف الليمفية (Lymph drainage) .

وربما يتحدد (Limited) معدل امتصاص الأمعاء للمواد الغريبة (المسوم) خلال الأغشية بالأوعية الدموية المنتشرة في الخملات .

و يعنى النضح الانتشاري (Perfusion) العالي نسبيا في الأمعاء الدقيقة بأن سرعة تتدفق الدم ليست عادة هي العامل المحدد لامتصاص المواد الغريبة ومن أمثلة المواد الغريبة الممتصة بالانتشار السليبي الكحوليات (الإيثانول) وأميدوبيرين (Amido pyrine) و الأثيلين .

وتسمح الثقوب المائية (Aqueous pores) المتمركزة في الجوانب القمية لعدد من خلايا الأنتروسيت بنفاذية سلبية (Passive penetration) و الذي يعتمد علي التدرج الأسموزي عبر الغشاء المخاطي (membrane Mucosal) أو انتقال بين خلوي (Para cellular transport) حيث يتراوح قطر هذه الثقوب من ٣،٨-٠،٨ نانوميتر .

والانتقال البين خلوي هو الآلية الرئيسية لامتصاص الماء و الأليكتروليات و عليه فالمواد الغريبة كالسموم والملوثات الموجودة في محاليل مائية يمكنها أيضا الامتصاص بهذه الطريقة مثل حمض أستيل ساليسيليك (الأسبرين ١٢٢-دالتون) والأنتيبيرين (٨٨-دالتون A ni pyrine) وهي ذات أوزان جزيئية منخفضة .

أما الانتقال من طبقة المخاط إلى الطبقة المصلية (Mucosa -to Serosa layer) لمختلف الحجيرات يقل في وجود العديد من الجواهر الأسموزية وذلك لإنفتاح الخلايا فتؤدي بدورها لصغر قطر الثقوب .

٢- الانتقال النشط (Active transport) :

حيث ينتقل الجلوكوز والأحماض الأمينية والأملاح و أي جزيئات غريبة سامة ذائبة معها من تجويف الأمعاء ذو التركيز الأقل الي الدم ذو التركيز الأكبر :انتقال ضد التدرج فسي التركيز (Against concentration- gradient) وهو ما يستدعي الخلية لبذل طاقة وهنا يكون نقل الجلوكوز مثلا أسرع من الجلاكتوز < الفركتوز > الريبوز . ومما يدل على ذلك زيادة استهلاك الأكسجين أثناء امتصاصها لتحرير الطاقة اللازمة للامتصاص ، شكل رقم (٢-١) .

٣- وقد يتم النقل بالآليتين معا :

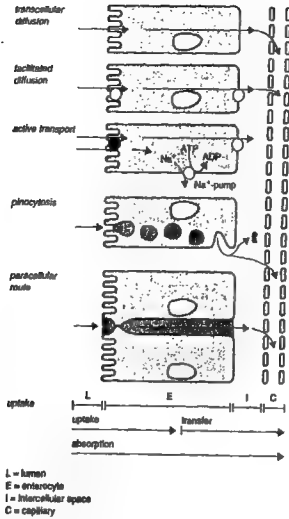
خاصة الآلية النشطة مع الجلاكتوز و الفركتوز لأهميتها.

٤- بالنسبة لنقل الأحماض الدهنية :

لعدم قابلية الأحماض الدهنية للذوبان في الماء كذلك جزيئات السموم والمواد الغريبة المحبة للدهون (الليبوفيلية) فإنها لا تمتص إلا بعد استحلابها وهو ما يتم بعد اتحادها بعصارة بالصفراء .

٥- كذلك يتم امتصاص الفيتامينات الذائبة في الماء بسرعة (باستثناء فيتامين ب ١٢ ذو الوزن الجزيئي الكبير < ١٠٠ دالتون) وهنا يلزمه بروتينات حاملة كبيرة الوزن لتقوم بنقله عبر جانبي الغشاء ثم تركه بالجانب الآخر والعودة مرة أخرى لإعادة الكرة.

٦- أما بالنسبة للماء والمواد الذائبة فيه : خاصة جزيئات السموم ذات الوزن الجزيئي الصغير والمتراوح بين ١٠٠-٢٠٠ دالتون فقدرتها على الحركة والانتقال من التجويف إلى الخلايا بطريقة الضغط الأسموزي الناشئ عن إنتقال المواد المهضومة بآلية النقل النشط. كذلك الأملاح المعدنية وأملاح المركبات السامة تنتقل بالانتشار إذا كان فرق التركيز مناسب أو بآلية الفعل النشط إذا ما كانت بمفردها.



شكل رقم (٢-١) : امتصاص المواد الغريبة خلال مخاطية الأمعاء حيث

لا يظهر في الشكل الغشاء القاعدي و تمثل الدوائر

القائمة الانتقال النشط بينما الدوائر الفاتحة تمثل النقل

بالانتشار الميسر

وتتخصص أهمية ثابت التفكك (التلين) لجزيئات السموم القاعدية الضعيفة في اختلاف الأشكال المتأينة والغير متأينة لها من حيث درجة نفاذيتها و امتصاصها وتوزيعها عبر الأغشية لجزيئات السموم القاعدية الضعيفة الغير متأينة تمر وتتفقد بسهولة عبر الأغشية ويلاحظ أن لقيمة اللوغاريتم السالب

لثابت تأينها (pK_a) لا تدل بمفردها على قاعدية الجزيئي فهي تعتمد أساساً على درجة تركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط :

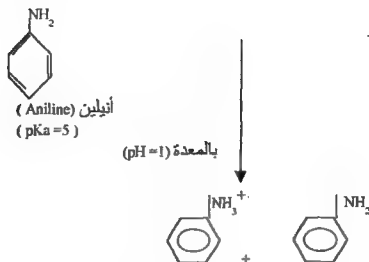
فعندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين لمحلول وسط الخلايا التي تمر فيها مساوي لقيمة اللوغاريتم السالب لثابت التأين (pK_a) لجزيئات مركب سام قاعدي فإن نصف عدد جزيئاته تكون في صورة متأينة أما النصف الآخر في صورة غير متأينة والأخيرة هي التي يتاح لها فرصة الذوبان والامتصاص في ليبيدات الأمعاء بدرجة تمكنها من الامتصاص بالانتشار حيث أن الأمعاء القاعدية العصارة هي مكان امتصاص جزيئات السموم القاعدية الغير متأينة.

وكما انخفضت قيمة (pK_a) لجزيئات المركب تزداد درجة تأينها والتي بدورها تؤدي لنقص النفاذية والانتشار والعكس صحيح. وباستخدام معادلة هندرسون وهازليناخ فإن :

$$\text{معامل (نسبة) التأين لقاعدة} = pH + \text{الجزء المتأين/الجزء المتأين}$$

وهنا تكون القيمة أقل > ١.

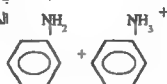
وهو ما يمكن توضيحه عند أخذ قاعدة الأنيلين ($pK_a = 5$) (Aniline) بالفم ووصولها للمعدة (حيث درجة حموضة العصير المعدي = ١ حيث تبلغ نسبة الصورة الغير متأينة ٠,١%) (وتبلغ نسبة الصورة المتأينة ٩٩,٩% والتي لا تمتص خلال وسط المعدة بل تتحرك للأمعاء ويوصلها للأمعاء الدقيقة حيث وسط العصير المعوي القاعدي يساوي (٦) فتتحول هذه النسبة (٩٩,٩%) من عدد الجزيئات (التي كانت متأينة في الوسط المعدي) إلى جزيئات نمسبة كبيرة منها (٣١ جزء) تكون في الصورة الغير متأينة فتمتص وتكون النسبة القليلة جداً منها (١ جزء) في الصورة المتأينة والتي لا تمتص ، كما بالشكل رقم (٢-٢) :



(نسبة الصورة الغير مؤينة ٠,١ %) (نسبة الصورة المؤينة : ٩٩,٩ %)

(لا تمتص بالمعدة)

بالأمعاء (pH = ٦) مكان لامتصاص جزيئات
 المواد القاعدية الغير مؤينة



شكل رقم (٢-٢): تأثير درجة تركيز أس أيون الهيدروجين (pH) لوسط

الأمعاء على تأين القواعد الضعيفة.

ويمكن تصور تأثير درجة تركيز أيون الهيدروجين بكلا من وسطي
 المعدة الحامضي والأمعاء القاعدي على حمض السيليك (الأسبرين) وقاعدة

الأثنين معا عند تناولهما عن طريق الفم وهو ما يوضحه الشكل الاجمالي رقم (٢-٣).

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد الأخذ في الاعتبار تأثير عامل مساحة المسطح الكبير للأمعاء الدقيقة مقارنة بمثيلتها في المعدة هنا في عملية الامتصاص بجانب عامل التفكك وتأثيره بدرجة تركيز أس أيون الهيدروجين و الذي في النهاية يؤدي بدوره لزيادة سعة النفاذية والامتصاص خاصة السعة الامتصاصية الكبيرة (Absorption capacity) بالانتشار البسيط للأمعاء ذلك إذا أخذنا في الاعتبار أيضا الانتشار بالأوعية الدموية وبغزارة على سطح هذا المسطح الكبير خاصة عند التدفق الدموي المستمر والغزير أثناء عمليتي الهضم والامتصاص.

كما أن هناك صفة أخرى خاصة بعض الشيء للامتصاص المعوي وهي حركة بعض الجزيئات الكبيرة السامة وبعمليات غير الانتشار البسيط أو الانتقال النشط ، فسموم البكتيريا الخارجية (Bacteria exotoxins) وجزيئات صبغات الأزو (Azo dyes) ذات متوسط قطر ٣٠٠ أنجسترام ومركبات البولي ستيرين (Polystyrene) ذات البعد ٢٢٠٠ أنجستروم ومركب (Letex) Carrageens ذو الجزيئات التي يبلغ وزنها الجزيئي التقريبي ٤٠,٠٠٠ تمتص خلال القناة المعوية بآلية مماثلة لآلية الالتقام (Pinocytosis) ويظهر أثر هذه العملية كثيرا بالمواليد حديثا عن الكبار .

ويماند الجهاز الدوري و بقوة مع عملية الامتصاص في القناة الهضمية (المبطنة بطبقة من الخلايا العمادية المفردة والتي يتم حمايتها بطبقة المخاط (Mucos) و التي لا تشكل عائق للنفاذية) حيث غشاؤها الملامس لأوعية تحتوي على تقوُب تتراوح أحجامها بين ٣٠-٥٠ ميكرومتر وعليه فيمجرد مرور جزيئات السم من النسيج الطلائي للقناة المعوية يدخل الشعيرات الدقيقة بسرعة ويكون لمعدل سريان الدم الوريدي أثره في امتصاص مثل هذه المواد الغريبة وتجمعها في الوريد الكبدي البابي فالكبد الذي يقوم بهدم سميتها (Detoxication).

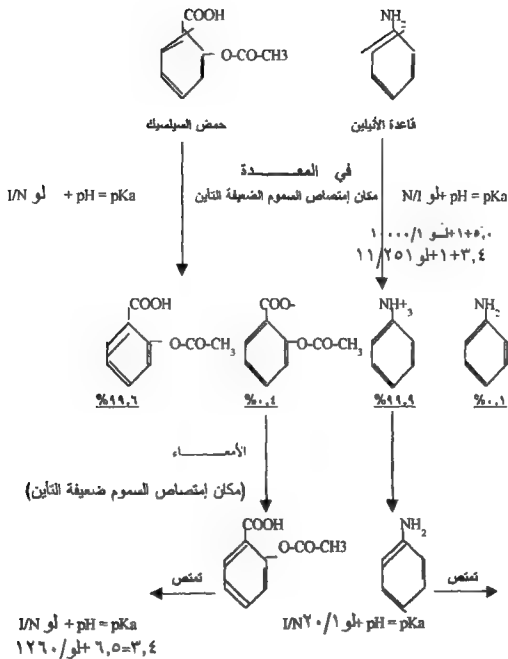
كذلك لا يجب إغفال دور الخملات (Microvilli) و التي تؤدي لزيادة مساحة السطح الداخلي للأمعاء مما يؤدي بدوره لزيادة المسطح الداخلي

المتصل لجزيئات السموم و الذي قدر بمساحة ٢٠٠٠ قدم مربع بالأعلاء الدقيقة أي بزيادة قدرها ٦٠٠ ضعف عما لو لم تحتوى الأعلاء على الخملات.

كذلك يتأثر معدل الامتصاص لجزيئات المواد السامة والموجودة بداخل الأعلاء على طول الوقت الذي تبقاه جزيئات المركب في الأعلاء (Deuration period).

هذا بجانب عدد من العوامل الأخرى المؤثرة أصلاً في عملية امتصاص جزيئات السموم فالسموم يجب وأن تذاب قبل أن تبدأ عملية الامتصاص وعليه يتأثر الامتصاص بمعدل ذوبانها في العصائر الخلوية والمنيب المستخدم مع المركب السام وحجم الجزيئات

ومعدل الذوبان ووجود الكائنات الحية الدقيقة ومستوى تركيز أيون الهيدروجين بوسط الامتصاص ومعدل حركة الأعلاء ودرجة امتلائها بالمواد الغذائية ودرجة حرارة الغذاء والتأثيرات الصحية الأخرى و الإفرازات.



شكل رقم (٣-٢) : تأثير أس أيون الهيدروجين بالمعدة والأمعاء على تأين حمض السيليسيك وقاعدة الأنيلين

وعموما تمتلك القناة المعد معوية أنظمة انتقال خاصة لامتنصاص العناصر و الايكتروليتات و التي يصاحب كل منها انتقال لمركب أو أكثر من المركبات السامة :

١- نظام انتقال حامل لامتنصاص الجلوكوز و الجلكتوز.

٢- ثلاثة أنظمة انتقال خاصة بالأحماض الأمينية.

٣- نظام نقل خاص لامتنصاص البريميدينات (Pyrimidins) كما يمكن لهذا النظام نقل بعض جزيئات السموم مثل مركب ٥ - فلورو يوراسيل ثم يمتص بالقناة الهضمية.

٤- نظام نقل خاص لامتنصاص الحديد و الذي يعتمد على مدى احتياج الجسم له ويتم في خطوتين فيدخل الحديد الخلايا المخاطية ثم يتحول للدم سريعا لينقله لداخل الخلايا ويتكون معقد حديد بروتيني : فريتين (Ferritin) وعندما ينقص الحديد بالدم فإنه يتحرر من مخازنه المخاطية وينفرد وتكون الأمعاء أكثر المناطق امتصاصا له وفي نفس الوقت يمتص معه الثاليوم (Thalium) والمنجنيز و الكوبلت.

والامتصاص هنا معقد بعض الشيء :

ففي الخطوة الأولى : تكون سريعة نسبيا

وفي الخطوة الثانية : تكون بطيئة و بالتالي يتراكم الحديد كثيرا في الخلايا المخاطية (Mucosal cells) في صورة معقد بروتيني - حديد والمسمى بالفريتين وعندما ينقص تركيزه ينفرد من المخازن المخاطية بالصورة (Ferritin-iron) وهي تمتص كثير من الحديد (ومعه الثاليوم و الكوبلت) من المعبي حتى يشنئ (Mpienish) لهذه المخازن ، حيث يتنافس الثاليوم و الكوبلت مع الحديد. ويلاحظ أن امتصاص الكاديوم (نو حجم جزيئي كبير) يقلل من امتصاص الزنك والنحاس كما أن امتصاص الزنك يقلل من امتصاص النحاس أما امتصاص الماغنسيوم فيقلل من امتصاص الفلوريد.

٥ -نظام نقل الكالسيوم ويمتص وينقل معه في نفس الوقت الرصاص السام وتزداد درجة إمتصاصه بزيادة الليبدات ونجد أيضا أن الكالسيوم يمتص على خطوتين : حيث يمتص أولا من تجويف البطن (Lumen) ثم يتدف إلى السائل البين معوى (Interstitial fluid) وتكون الخطوة الأولى سريعة عن الثانية ولذا يرتفع تركيز الكالسيوم بين الخلوى خلال الإمتصاص. ويحتاج لإمتصاص الكالسيوم فى كلا الخطوتين إلى فيتامين (د).

٦ -نظام نقل خاص لإمتصاص الصوديوم.

٧- اما امتصاص بعض المواد الغريبة و الذي يتم بواسطته عمليات الحمل بالمواد الوسطية الحاملة (Carrier mediated process) مثل ممانكات البيريميدينات (Pyrimidines) وأمينات البنسلين (Penicill amine) فتؤخذ بواسطة أنظمة نقل متخصصة. كذلك فالسموم (المبيدات) الكريمانية والتي تمثل فى خلايا الأنتيروست ومثلاثتها تؤخذ إلى الجانب المصلى (Seracal side) من الأمعاء بواسطة آلية نقل بوسطيات حاملة (Carrier mediated trasport mechanism).

كذلك قابمتصاص الأمعاء لمركبات الأمونيا الرباعية يتم أيضا بوسطيات حاملة فى صورتها الغير عضوية كذلك بعض المعادن الغير ضرورية مثل الرصاص والألومنيوم يمتص بأنظمة نقل متخصصة. كذلك يلاحظ أن مياه الآبار المحتوية على نسبة عالية من النترات (Nitrate) تسبب أضرار خطيرة بالأطفال لارتفاع حموضه معنتهم ووجود نسبة عالية من بكتريا كولاي (coli E.) والتي تحول النترات إلى نترت (Nitrite) فتسبب ميثيموجلوبينميا (Methemoglobinemia) علاوة على تأثيرها المسرطن بالأمعاء واضطراب الغدة الدرقية.

أما الامتصاص المعد معوى للمواد الغريبة المحبة للدهون (الليوفيلية) والمواد المشابهة أو المماثلة لها فيتم بنفس طريقة امتصاص الليبدات (Dietary lipids) وعمليات الامتصاص الليبىدى تتم خلال الخطوات التالية:

♦ تكوين الميسيلات: كريات موحدة النواه (Micelles formation) بأملاح الصفراء.

♦ إنتشار الميسيلات خلال الطبقة المائية على الأنتروست.

♦ تفرق الميسيلات (Micelles diffusion) وأخذ الليبيدات.

♦ تكوين كيلوميكرون (Chylomicrons formation) الخلوي وامتدادها وتحللها للغشاء القاعدي و امتدادها خلال نظام مصارف الكيماوية

وامتصاص الليبيدات في كل الحالات ليس بهذه الطريقة فبعض الأحماض الدهنية تأخذ بالخلايا ككيلوميكرونات فالعديد من المواد الدهنية مثل مييد دنت (DDT) ، البيفينولات عديدة الكلور (PCB,s) تنقل خلال الأوعية الليمفية كذلك يلعب المنيب و الذى يذيب المادة الغريبة دورا هاما في عملية الامتصاص وهو ما يوضح كيفية الاستعداد الجهازى للمكونات الغير ذائبة فى الماء يمكن وان تختلف باستخدام الزيت أو منيبات الدهون .

كذلك بعض المواد يمكن وأن تمتص بواسطة شعيرات الدم الدقيقة فى الأمعاء وتمر أولا إلى الكبد قبل وصولها للدورة الدموية للجهازية فالعديد من المواد الغريبة تتمثل بقوة خلال مسارها الأول خلال الكبد وهو ما يطلق عليه:المرور الأول للتمثيل (First pass metabolism) أو التمثيل قبل الجهازى (Pre systemic metabolism).

والامتصاص فى الأوعية الليمفية يسمح للمواد الغريبة بتجانس تمثيلها فى الكبد نتيجة للاستعداد الجهازى الكبدى.

٨-٧ تمتص الجزيئات الكبيرة (Macromolecules) مثل الهيبارين والأنسولين معويا وبدرجة قليلة. كذلك ربما يكون توكسين البوتولينيم (Botulinum toxin) مميت وآلية امتصاصه لم تتضح للآن ولكن ربما تكون من خلال عمليتي البلعمة (Pinocytosis) والتهام (Phagocytosis) وهذه الآلية للامتصاص كبيرة الأهمية للامتصاص المعوى للجلبوبولينات المناعية عند حديثى الولادة.

كذلك تمتص المواد الصلبة بالالتهام (Phagocytosis) فعلى سبيل المثال نسبة ضئيلة من الياف الاسيستوس تؤخذ (Ingested) بالقران ثم يتم إستعدادتها من الليمف.

أما آلية الإمتصاص الثانية للجزيئات الكبيرة والمسامة (Persorption) حيث تتمكن المادة من التخلل لمحفظة الخملة (Lumen villus) عندما تموت خلية الأنثيروسيت على قمة الخملة تاركة فجوة (Gap).

وهناك آلية ثالثة للجزيئات الكبيرة أيضا يمكن أن تمتص بها وذلك عند حدوث تلف (Damage) لطلائية الغشاء.

وهناك آلية رابعة لإمتصاص الجزيئات الكبيرة مثل بعض المواد الكاتيونية المختلفة ذات السطوح النشطة (Surfactant) و التي لها تأثير إضطرابي على الغشاء المخاطي مما يسمح ويسهل بإمتصاصها بالأمعاء والمعدة مثل السيفالوسپور (Cephalospories) و التي إمتصاصها لا يكون سهل. ومهما كان الطريق المتبع من الطرق السابعة لآليات الإمتصاص للجزيئات الكبيرة ففي النهاية تنتقل للأوعية الليمفية إلى دورة الدم الجهازية (Systemic blood circulation).

الفصل الثاني

•العوامل المؤدية لزيادة السمية الفمية لبعض السموم والملوثات البيئية

•العوامل المؤثرة علي الامتصاص بالقناة المعد معوية بالجسم :

١-مكان الامتصاص

٢-الحموضة

٣-السطح المخاطي

٤-درجة ملئ المعدة

٥-حركة القناة المعد معوية

العوامل المؤدية لزيادة السمية الفمية لبعض السموم والملوثات البيئية:

تناسب درجة السمية لجزيئات ملوث بيئي أو مركب سام تناسباً طردياً مع معدل ذوبان هذه الجزيئات وفي نفس الوقت يتناسب معدل الذوبان تناسباً طردياً مع معدل الامتصاص (Absorption rate) فكلما زاد معدل الذوبان زاد معدل الامتصاص فجزيئات المركب الغير ذائبة ينعلم امتصاصها فجزيئاته تكون محدودة التماس مع طبقة المخاط بالقناة المعد معوية .

في نفس الوقت أيضاً يتوقف معدل الذوبان (وبالتالي معدل الامتصاص فمعدل السمية) علي حجم جزيئات المركب السام ، حيث يتناسب معدل الذوبان تناسباً عكسياً مع حجم الجزيئات ، فكلما انخفض حجم الجزيئات كلما زاد معدل الذوبان وبالتالي معدل الامتصاص و الذي بدوره يؤدي لزيادة درجة السمية ، فالجزيئات كبيرة الحجم يصعب امتصاصها خاصة عن طريق آلية الانتشار ، وعليه فكلما كان معدل الذوبان متناسب مع حجم الحبيبة كلما كان الامتصاص أكبر .

فجزيئات خامس أكسيد الزرنيخ السام والمجزأ بدقة أكثر سمية عن مثابة ذو الحبيبات الأكبر والتي يتم التخلص منها بدون ذوبان عن طريق البراز . أيضاً مركب ثالث أكسيد الزرنيخ الناعم (Finely sub-divided) يكون أكثر سمية عن المسحوق الخشن (Coarse powder) والذي يزال من الجسم بسهولة (Elimination) مع البراز بدون ذوبان أو امتصاص ، كذلك الحال مع مركب الزئبق المعدني والغير سام عند تعاطوه بالفم وهو ما يشير الي اعتماد خاصية الامتصاص علي الصفات الطبيعية لجزيء المركب السام .

و يؤدي كذلك وجود المواد المخلبية (Chelated agents) كالإدتي (EDTA) الي زيادة القابلية للذوبان وبالتالي زيادة الامتصاص لبعض المعادن وجزيئات السموم.

كما تؤدي حركة الأمعاء الدودية الى زيادة معدل عملية الإمتصاص خاصة لجزيئات السموم و الملوثات البيئية بطيئة الحركة وهو ما يرجع للسعة الامتصاصية العالية فالكمية الأكبر من مادة (Mucosalared) موجودة بالربع الأول من الأمعاء الدقيقة لذا فإذا ما بقيت المادة السامة بالأمعاء لفترة أكبر فإنها تتيح الفرصة للإمتصاص ، خاصة و أن مساحة هذه المنطقة (١/٤ المساحة الكلية) و تحتوى على أكثر من نصف المساحة المخاطية الكلية.

يؤدي أيضا خلو القناة المعد معوية من الغذاء الي زيادة السمية نتيجة زيادة الكمية الممتصة فوجود الكتلة الغذائية بالقناة المعد معوية تعمل على تخفيف الجرعة (التركيز) حيث تمتص الكتلة الغذائية بعض من جزيئات المركب السام لذا فتجرب الحيوانات (Starvation) قبل المعاملة بست ساعات تؤدي لزيادة السمية نتيجة زيادة الكمية الممتصة .

ولعمر الحيوان المعامل له تأثيره على معدل الامتصاص ، فالفار عمر ساعتين يمتص ١٢% من جرعة الكادميوم المعامل بها و التي تقل بتقديم العمر .

أيضا لدرجة ثبات المركب بالنسبة لحموضة وسط المعدة وأنزيماتها المحللة كذلك بالنسبة لقاعدية وسط الأمعاء الدقيقة تأثيرهما و بعدا عاملان هاما في تحديد مستوى إمتصاص وثبات جزيئات المركب السام ومثلاته.

ولمحتوى الكائنات الحية الدقيقة (Fluora) بالأمعاء تأثيرها على اختزال مجموعات النيترو لأمينات حلقية (نيتروز أمين ذات التأثير المسرطن خاصة بواسطة تأثير بكتريا (Aerobacter aerogens) والتي تمثل جزيئات مركب ددت (DDT) إلى المماكن ددا (DDE analogues). كذلك تحول الأمينات الثانوية بالأسماك و الخضراوات والفاكهة أو بالنسبة لإضافات الأغذية (Food additives) والتي تضاف لحفظ الأسماك المدخنة واللحوم خاصة التزيت وهو إحدى المواد المسرطنة.

وكذا يعتمد امتصاص مركب على معدل امتصاص مركب آخر فامتصاص الكادميوم يقلل من امتصاص الزنك والنحاس كذلك امتصاص الزنك يقلل من امتصاص النحاس وامتصاص الماغنسيوم يقلل من امتصاص الفلوريد.

ويلاحظ أن تناول المواد المانعة للقيء (Anti-vomitting) كالبرزموث لبقاء جزئيات المركب فترة أطول بداخل القناة مما يساعد على زيادة الكمية الممتصة منه وعليه تعد إحدى عمليات المساعدة الأولية للتخلص من جزئيات السموم المعدنية إعطاء المصاب مواد مقينة فتسرع من إخراج محتوى القناة المعد معوية من الغذاء الملوث لها عن طريق القيء ويعد إفراز اللعاب (Saliva) أو العرق (Sweet) أقل أهمية من الناحية الكمية في إزالة جزئيات السموم ولكنها تعتبر أيضا إحدى المسارات التي يتخلص بواسطتها الجسم من جزئيات السموم ويعتمد الإفراز هنا على معدل ذوبانه في الدهون وعلى انتشار جزئياته الغير متأينة. وفي حالة العرق حيث تعمل الغدد العرقية على التخلص من العديد من أيونات الأملاح المعدنية و التي قد يكون بعضها سام ويصاحبها بعض جزئيات السموم القطبية ، بينما خلايا تحت الجلد تفرز الزيوت للمحافظة على نعومة و طراوة ملمس الجلد (Soft & pliable) فتتغذى منها جزئيات السموم المحبة للدهون في نفس الوقت ينفذ أي جزئيات الليفيونيل عديد الكلور (بالشعر) كذلك فالخلايا المسنولة عن الشعر والريش والأظافر مسنولة عن إزالة السيلينيوم والزنق والزرنيخات.

ويرجع ظهور العديد من السموم في البراز إلى :

- ١- عدم الامتصاص الكامل لجزئيات هذه المواد الكيميائية بعد التغذية.
- ٢- إفرازها إلى الصفراء.
- ٣- إفرازها بالجهاز التنفسي عن طريق الكحة أو السعال فتطرد وهنا قد تبتلع.
- ٤- إخراجها باللعاب الذي قد يبتلع مرة أخرى ليعاد الامتصاص بالأعضاء.
- ٥- إخراج جزئيات هذه السموم باللعاب أو السائل المعوي عن طريق البنكرياس

العوامل المؤثرة على الامتصاص بالقناة المعد معوية بالجسم:

تتضافر بعض العوامل والتي من شأنها أن تزيد من السعة الامتصاصية خلال القناة المعد معوية ومن هنا تزداد درجة السمية ومن أمثلة هذه العوامل ما يلي :

١-مكان الامتصاص (Site depended) : حيث يختلف معدل الامتصاص تبعاً لمكان الامتصاص في القناة المعد معوية حيث توجد اختلافات واضحة في مورفولوجية المناطق المختلفة للقناة المعد معوية ولهذا يعتمد امتصاص المواد الغريبة على المكان الحادث به الامتصاص وهناك عدة أسباب لذلك:

٢-الحموضة (Acidity) : فمثلاً امتصاص تركيبه لمادة غريبة متأينة (Ionized) بالانتشار السلبي (Passive diffusion) يعتمد على جزيئية (غضوب : Fraction) التركيبية (Fraction structure) أولاً والموجودة في شكل غير أيوني (Non-ionized) وهذا يحدد بواسطته ثابت التأيين (K_a) وبالأصح بواسطة لوغاريتم ثابت التأيين (pK_a) للتركيبية ومستوى أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) لسوائل القناة المعد معوية . وعليه يكون أمثل امتصاص للمواد الحامضية ($pH \geq pK_a$) في المعدة ($pH=1-2$) و أمثل امتصاص للمواد القلوية (pK_a) في الأمعاء ($pH=6-7$).

٣-السطح المخاطي (Mucosal surface) : حيث يتناسب معدل الامتصاص مع مساحة سطح الغشاء الممتص ولذا فالأمعاء الدقيقة لها أكبر سعة امتصاصية بالانتشار طالما أن الخلايا والخمات الدقيقة (الميكرو) تزيد وتضخم من مساحة السطح فالخلايا المريضة بالأمعاء (ضمور الخلايا : Vilus atrophy) تؤدي لتعفن كبير في مساحة سطح الأمعاء وهو ما يقود بدوره لنقص في عملية الامتصاص للمواد المختلفة.

٤-درجة ملئ المعدة Gastric emptying: تتحدد كمية الامتصاص بالقناة المعد معوية أيضاً بدرجة خلو المعدة ، فالمعدة الفارغة تمر فيها المواد الغريبة لمكان الامتصاص الفزولي وهي الأمعاء الدقيقة. فوجود

كتلة الغذاء يؤدي لتغير في فسيولوجية القناة المعد معوية حيث يؤثر وجود الغذاء على معدل امتصاصها بواسطة :

- ♦ إنفراد الإفرازات المعدية.
- ♦ زيادة الحركة المعدية لتقليب الغذاء مما يؤدي لزيادة ملاصقة كتلة الغذاء المهضومة وما تحمله من ملوثات لجدرانها الداخلية فتعطى فرصة أكبر للانتشار .
- ♦ زيادة النضح (Perfusion) المعدية.
- ♦ امتصاص كتلة المادة الغذائية نفسها للمواد الغريبة كالسموم مما يؤدي لخفض تركيزها الموجود، كما أن أخذ الغذاء قد ينتهي لإنفراد الصغراء في الأمعاء وهو ما يسمح بزيادة امتصاصها مؤخرًا.

الفصل الثالث

الدورة البابية والمواد الغريبة كالملوثات البيئية والسموم

الدورة البابية و السموم و الملوثات البيئية

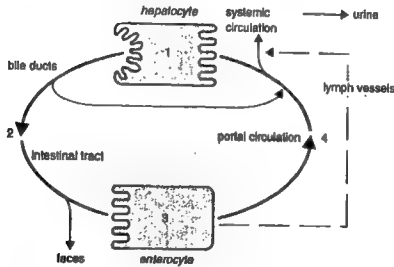
المواد التي تدخل الدورة البابية

نواتج الدورة البابية الكبدية

دور القناة المعد معوية في استبعاد المواد السامة

الدورة البابية للمواد الغريبة (Entero hepatic circulation : EHC):

تفرز الصفراء (Bile) في الأمعاء ثم ترجع منها إلى الكبد بالأوعية الوريدية وتكون النتيجة أن المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية و التي أفرزت في الصفراء ربما تنتقل مرة أخرى للكبد وهذه العملية يطلق عليها بالدورة البابية وهو ما يعني أن المواد الداخلية المنشأ (Endogenous) والمواد الغريبة (Foreign compounds) المفرزة بالصفراء لم تغادر الجسم حقيقة. وهو ما يعطى تأثير معنوي سام للمواد الغريبة ويمكن تقسيم انتقال المواد الغريبة بالدورة إلى أربعة مراحل كما بالشكل رقم (٢-٤) التالي:



شكل رقم (٢-٤): المراحل المختلفة لكون أى مركب كمادة في

الدورة البابية.

١- انتقاله من الدم للصفراء (Transport from blood to bile) :

تفرز مباشرة في الصفراء المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية ذات الوزن الجزيئي الزائد عن ٣٥٠ والتي لها صفات قطيية . وتنقل المواد الأخرى فتنتقل في الصفراء بأليات نقل متخصصة مثل الارتباط مع البيلروبين (Bilirubin) وانتقال المكونات من الدم إلى الصفراء يحتاج لامتصاصها بخلايا الكبد خلال الغشاء الأسني (Sinusoidal) ويتبع بنقلها خلويا وتحولها حيويًا (Bio-transformation) وفي النهاية تنقل لقناة الصفراء .

٢-مرورها من الصفراء للأمعاء (Passage from bile to stomach) :

والمواد التي انتقلت خلال القناة الغشائية (Canalicular membrane) تدخل لقنوات الصفراء فمساحات هذه القنوات ومساحات ما بين خلايا الكبد المتجاورة تغطي بخمات دقيقة (ميكرو) تسمح بكل من الإفراز وإعادة الامتصاص. ففي أغلب الأنواع فإن نصف الحجم الكلي للصفراء يفرز مباشرة في الإثني عشر (Duodenum) بينما نصف الحجم الآخر يجمع في كيس الصفراء (Gall bladder) وهذا يعني أن المواد الغريبة يمكن وأن تصل لتركيزات عالية في كيس الصفراء وهذه الكميات الكبيرة يمكن وأن تتفرد فجأة خلال الأمعاء فتحركهم تجاه الشرج وربما تتفاعل المواد الغريبة وربما ترتبط مع مكونات غذائية غير قابلة للامتصاص كأارتباط الألياف الغير مهضومة بأملاح الصفراء.

أما تتداخل هذه المواد مع الكائنات الحية الدقيقة المعوية (Intestinal microflora) وهو أمر ضروري لمختلف المواد الكيماوية في الدورة البايية. والتأثير المصبل (Laxative) و المنبة لعملية التبرز (Defecation) لمادة الفينول فيثالين عند تعاطيها بالفم فإنها تمتص أولا من الأمعاء الدقيقة ثم تفرز في المرارة مقترنة (Cong. glucuronide) وقطبيتها تجعلها قادرة للانتقال إلى القولون حيث تكون الكائنات الدقيقة مسئولة عن هضمها وينفرد ناتج الهضم النشط (داي فينول)

و ربما يؤثر التحول الحيوي على الامتصاص والإخراج للملوثات

البينية و السموم .

ويفترض أن التحليل المائي للمكونات الليوفيلية يقود لامتصاص أسرع وهو ما يوضح حالة كلورامفينيكول (Chloramphenicol) و كذلك مركب (DES) ومركب (LSD) .

كذلك فالتحول الحيوي بالكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء يلعب أيضا دوره في التأثير على سمية المواد الكيميائية خلال الدورة البابية ، فالأمينات الاريلية (Aryl amines) تتكون من الممثلات المرارية (Biliary metabolites) للمضادات الحيوية مثل كلورامفينيكول بيكتريا النيترو المختزلة و بالتالي يعاد امتصاصها ولهذا يعتقد أنها مواد لها تأثير الغدة الدرقية (Goitrogenic effect) خاصة بالفئران . والممثلات المرارية يمكن إعادة امتصاصها في أجزاء مختلفة من القناة المعوية . فالمكونات التي لا تحتاج إلى تحول حيوي أولى ميكروبي عادة ما يعاد امتصاصها في الأمعاء الدقيقة . وامتصاص المكونات المقترنة مع أحماض الجليكورونيك تسهل التحلل الميكروبي و التي توحى بأن المكان الأولي لإعادة امتصاصها يكون في الأمعاء الدقيقة ولكن يعاد امتصاصها في الأمعاء الغليظة عقب كسر أولى مبدئي في الجليكورونيد .

٣- النقل بالدم (Transport by blood) :

وعندما ترجع المواد و التي أعيد امتصاصها إلى الكبد ربما تدخل في تحولات حيوية متقدمة أن تدخل في الدورة الجهازية . والممثلات المتكونة عقب إعادة الامتصاص تفرز في المرارة أو تمر لبناء الدم .

وهناك احتمال آخر هو أن بعض المواد لا تعود مرة أخرى للدورة البابية ولكن تدخل في الدورة الدموية مباشرة خاصة عندما تمتص بالأوعية اللمفية للقناة المعد معوية . وثبات المواد الكيميائية في الدورة البابية يمكن تقديره بالمعدل الذي عنده تنفصل من الدورة البابية وعليه فهناك مساران لأي مادة غريبة لكي تترك الدورة البابية وهما :

الإفراز في البراز أو في البول و يمكن ملاحظة للـ (LFD و DES) كما في الفئران وكذلك الحال في مركب (Indomethacin) مع الكلاب. وفي الإنسان فإن الأستروجين (Esterogens) تفرز أولاً في البول ومعدل الإخراج في البراز (Fecal excretion) فيتحدد بدرجة إعادة الامتصاص وهذا الرجوع (Intum) يتأثر بالخاصة الليبوفيلية للمادة والتمثيل (التحول الحيوي) و الذي ربما يزيد أو يقلل من ليوبفيليتها والفقد في المادة من الدورة البابية إلى البول (Urine) يعتمد على سعة الاستخلاص الكبدى (Liver extraction capacity)

أمثلة للمواد التي تتدخل الدورة البابية :

مواد داخلية المنشأ (Endogenous substances) :

من المواد داخلية المنشأ و التي تدخل الدورة البابية أملاح المرارة و التي تمت دراستها بكثافة كذلك اليلروبين وهرمونات الاستيرويد (S teroid) مثل الأوستيرون أسترايول و بروجيستيرون و التستوستيرون.

عقاقير وإضافات الأغذية (Drugs & food additives) :

كثير العقاقير ذات النشاط الفارماكولوجى المتنوع وذات وزن جزيئى يزيد عن ٢٠٠ تفرز في المرارة كالجليكورونيدات و التي تعنى بأن إعادة امتصاصها و دخولها في الدورة البابية تقدر أولاً بواسطة التحليل الجليكورونيدي في الأمعاء الغليظة وكمثال لهذه المواد ديازيبام (Diazepam) والتستوستيرون الأسبيرونولاكتون (Spironolactone) .

٣- المبيدات (Pesticide) :

تتبع أيضا الدورة البابية دور هام مع المبيدات خاصة التابعة لمجموعة أسترات الكربامات (Carbamate esters) . ففي الفئران فإن مركب ددت (DDT) والمبيدات الحشرية العضوية الكلورونية تم عزلها عقب دخولها الدورة البابية أولا في البراز (Feces) . كذلك يدخل مركب بنتا كلورفينول (PCB) والمستخدم بنطاق واسع كمبيد فطري على مستوى العالم لوقاية وحماية الأخشاب ، في الدورة البابية بالقرود (Rhesus) فخلال الأسبوع الأول عقب تعاطي الجرعة بالفم وجد أن حوالي ٩٠% منها يفرز في الصفراء بينما ٣% تنصل في البراز . أما مركب هكسا كلورو - ٣,١ - بيوداين والمستخدم في (yards V ine) و كنتائج ثانوي للهيدروكربونات الكلورة والتي تتفرد (Excreted) أوليا في الصفراء.

توابع الدورة الكبدية البابية:

يمكن وأن يكون للدورة البابية الكبدية تأثير على استبعاد (Elimination) وتوزيع و تمثيل (التحول الحيوي) و كذلك الإتاحة الحيوية للمواد الغريبة (Bioavailability) فهي تمت لوجود المادة في الجسم بواسطة نقص الإخراج البرازي . بينما المادة التي تدخل الدورة البابية يمكنها أيضا الدخول في الدورة الدموية الجهازية وهذا له نصف فتر حياة (٠.5 ؛) أطول في البلازما . ودخول أى مادة متعاطاة بالفم خلال الدورة البابية تنتج في الاستبعاد القيل جهازى مؤديا لخفض الإتاحة لهذه المادة وهو ما يعزي للدور الكبير الذي تلعبه الدورة البابية في نقص التركيزات المؤثرة للعقار أو المادة السامة الداخلة للجسم بالمسار الفمى.

وربما تؤثر الدورة البابية بمعنوية على السمية للمواد السامة والملوثات البيئية وهو ما يقدر أساسا بواسطة الموضع (Site) و الذي عنده تظهر المواد الغريبة تأثيرها سواء أكان داخل أو خارج الدورة الكبدية البابية. وتأثيرها على سمية المادة و الذي يعتمد على الموضع المستهدف يكون في زيادة النشاط البيولوجي خلال انتقال الجزيئي السام لمكان التأثير.

و يفرز البنسلين (Penicillin) في الصفراء ، حتى أن الدورة البابية الكبدية تكون قادرة عليهم وتكون أكثر فاعلية في علاج إصابات القناة الصفراوية.

ونظريا فإن الدورة البابية الكبدية تزيد خطورة التأثيرات السامة في الكبد والأمعاء طالما تمد بتركيزات عالية من المادة ، فإذا كانت الدورة البابية تُلخَذ المادة السامة خلال الدورة الجهازية ، فإن التأثير سيمتد و يعتقد أن للدورة دور هام في صيانة التأثيرات المانعة للحمل للمركبات الأسترويدية (Contra ceptive) و التي ربما يحدث هبوط في تأثيرها عند إستخدام المضادات الحيوية . وفي نفس الوقت يعزى للنقص الناتج في الدورة البابية للأسترويدات المانعة للحمل، فقد أظهرت التجارب على القروء (Rhesus) أن تعاطي مادة ريفاميسين (Rifampicin) تزيد الإفرازات البرازية لمركب إيثنو ديول داي أسينات (Ethyno diol di acetate) وتقل فترة نصف الحياة في البلازما من ٤٤ ساعة الي ٢٤ ساعة .

دور القناة المعد معوية في استبعاد المواد السامة :

تلعب القناة المعد معوية دورا هاما في التخلص من المواد الغريبة بصفة عامة ومن الملوثات البيئية والسموم بصفة خاصة وهو ما يعتمد في المقام الأول علي طبيعة التركيب الكيميائي و البنائي لجزيئات هذه المواد وبالتالي درجة قطبيتها وهو ما سيتضح من المناقشة التالية :

١- إخراج الفضلات البرازية للمواد الغريبة (Fecal excretion) :

يكون الإفراز البرازي للمواد الغريبة عبارة عن عمليات معقدة لم يتم فهمها كلية حتى الآن فمسار استبعاد المواد الغريبة تلقى انتباه قليل. فالبراز (Feces) يعتبر كمستقيبات أو مخلفات للطعام الذي يمتص وحينئذ تغير هذا الرأي كثيرا نتيجة تحسن وتطور طرق التحليل . فعند فحص العصارة الصبغية [(Meconium) وهي اللون الأخضر أو البني أو الأسود اللزج والموجود في أمعاء الجنين الذي لم يولد (Unborn fetus) وتخرج بعد الولادة] وكذلك الفضلات المخرجة خلال فترات الجوع تظهر ويوضح المصادر داخلية المنشأ و المؤثرة على تكوين الفضلات (Feces).

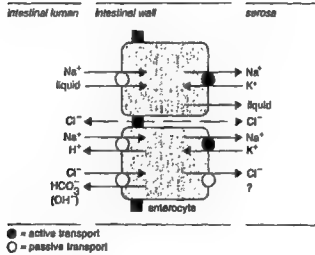
والمواد الغذائية المختلفة والمواد الغريبة الموجودة معها في الغذاء كالمولتات البينية والسموم لا تمتص وتمزق فقط خلال القناة المعد معوية : فأغلب الكيمائيات تظهر بعض درجات الليبوفيلية و التي تتضمن من قدرتها على تخلل الأغشية الخلوية و الاستثناءات من هذه القاعدة هي الجزئيات الكبيرة وفي بعض الحالات الخاصة بعض الأملاح والمواد العضوية ضعيفة الحامضية والقواعد. أما الجزئيات الصغيرة والمواد العالية الليبوفيلية طالما أنها مستعدة للامتصاص وعلية فإن المواد ذات الامتصاص القليل جدا تبقى في الفضلات.

وفي حالة إخراج الفضلات فإن المساهمة (Contribution) الأكثر وضوحا يكون من الجزء الغير ممتص من المواد المخرجة في الصفراء. وأغلب المواد الغريبة خاصة الأقل ليوبوفيلية أو المواد ذات الوزن الجزيئي العالي التي تفرز في الصفراء تكون قد دخلت في تفاعلات التمثيل من النوع الأول أو الثاني في الكبد .

و تعد الأمعاء هي الممرار الرئيسي لاستبعاد العديد من المواد الليبوفيلية وأكثر من ذلك الممرار البولي (Urinary route) وأفترض ان إخراج المواد الغريبة في الفضلات (البراز) يأخذ مكانة في الممرارة (Bile) إلا أن الدراسات أظهرت أن مصادر أخرى تكون أيضا متضمنة ، شكل رقم (٢-٤) ، فمركب نترأكلورو فينيل ومركب كلورو بنزين و الديلدرين تخرج في الفضلات حتى عندما تكون قنوات الصفراء مربوطة (Ligated) فالمواد الليبيدية الذائبة (Lipid soluble substances) تصل إلى تجويف الأمعاء مع الليبيدات داخلية المنشأ ، وهنا يكون هناك آليتان مسئولتان عن ذلك : إخراج الليبيدات بالمخاط المعوي و التقشر الخارجي للخلايا المعوية (Exfoliation) .

وتعد المواد الغريبة و المتحولة حيويا فقط هي الهامة من حيث تأثير استبعادها وهناك معلومات أكثر متاحة تتضمن تأثير الكائنات الحية الدقيقة المعوية (الفلورا) على إخراج الفضلات المواد الغريبة حيث تحسوى الفضلات على فضلات بكتيرية تصل إلى ٣٠-٤٠% من المادة الجافة . وأغلب هذه البكتريا متأصلة (مريأة) في الأمعاء الغليظة. أما المواد الموجودة في الجزء الغير ممتص لجرعة فيه أخرجت الممرارة (Bile) أو المخرجة خلال جدر الأمعاء يمكن أخذها بهذه البكتريا.

وجزاء كبير من المواد الغريبة المخرجة مع طريق السباز تكون موجودة في البكتريا المستبعدة . ومن وجهة النظر الأخرى فإن بعض جزيئات المواد يمكنها أن تبقى بفضلات البكتريا أكثر من أن تفرز أو تخرج معهم وهذا يحدث أوليا في الأمعاء عندما تبقى الكائنات الحية والمكونات لمدة ٢٤ ساعة.



شكل رقم (٢-٤): رسم تخطيطي يمثل طريقة افراز المواد الغريبة بالأمعاء،
المساحة السوداء تمثل النقل النشط والمساحة الفاتحة تمثل
الانتشار الميسر

الفصل الثالث

العوامل المؤثرة علي أخراج فضلات المواد الغريبة
كالملوّثات والسموم

أولا :عوامل خارجية :

أ- نوع النقل

ب- تدرج التركيز

ج- اجتياز او عبور المكونات المعوية

د- كمية وتركيب الفضلات

هـ- الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء

و- العمر

ثانيا :عوامل خارجية :

أ-طريقة التعاطي

ب- الذوبان الليبيدي/ الماء

ج- الكتلة الجزيئية

د- العقاقير والعلاج

هـ- البيئة الغذائية

العوامل المؤثرة على إخراج فضلات المواد الغريبة في الصفراء

١- العوامل الداخلية: Intrinsic factors:

يتضمن إخراج المواد سواء بالعمليات النشطة أو السلبية السوائل المتحركة في اتجاه معاكس لإتجاه امتصاصها أو إعادة امتصاصها وكلا عمليتي الامتصاص والإخراج تحتاج للمرور خلال حاجز أو أكثر والتي عادة ما تكون أغشية حيث تمت دراسة طبيعة ودور هذه الحواجز بالتفصيل وعلاقتها بالامتصاص وعلى أي الأمرين سواء أمتصت أو أخرجت فإن السائد هو تقديرها بواسطة التدرج التركيز ، ويعد الموضع أو المكان الخاص في الأمعاء وعدد من العوامل الداخلية الأخرى هو اتحاد هذه العوامل والتي تقدر التدفق الصافي في اتجاه خاص ، جدول رقم (٢-٢) شكل رقم (٢-٥) :

جدول رقم (٢-٢): العوامل المؤثرة على إخراج الفضلات للمواد السامة

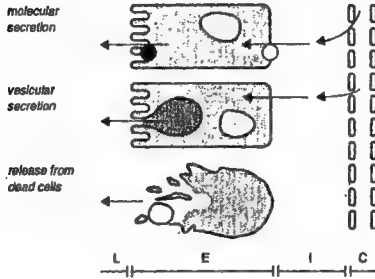
Extrinsic	عوامل خارجية	Intrinsic	عوامل داخلية
	طريق التعاطي	١- طريق النقل	
	الجرعة والتجهيز	٢- التدرج في التركيز	
	الذوبان في الكمية / الماء	٣- النقل المعوي (Intestinal transit)	
	الوزن الجزيئي	٤- مكان الإخراج	
	لوغاريتم ثابت التآين (pKa)	٥- كمية وتركيب العضلات	
	العلاج (بالعقاقير)	٦- الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء	
	البيئة الغذائية (Diet)	٧- العمر	
		٨- المرض	

أ- نوع النقل (Transport type) :

تنتقل معظم المواد خلال الأغشية أو الحواجز الأخرى بواسطة الانتقال النشط وهي أهم آلية لاستبعاد المواد التي لم تفرز في الصفراء. و الانتشار السلبي له أيضا أهمية عظمى عن الإخراج المعوي النشط إذا ما كانت سعة

الانتقال مشبعة . كذلك يلعب النقل بالوسيطيات الحاملة (Carrier intermediate) دور رئيسي في إخراج فضلات لهذه المواد الغريبة و التي تصل للجهاز المعد معوي عن طريق الصفراء.

و الإخراج النشط للعديد من المواد كذلك العديد من المواد الغريبة تأخذ مكانها في القناة المعوية وهو طريقها الرئيسي في الإخراج.



شكل رقم (٢-٥) رسم تخطيطي يمثل الطريقة و التي بها يمكن أن تفرز

المواد الغريبة

ب- تتدرج التركيز (Concentration gradient) :

فهي العامل المحدد الهام في معدل الامتصاص / إخراج للمادة المسامة فعلى سبيل المثال عقب التعاطي بالحقن للمادة فإن التركيز المتدرج يحدث الإخراج و التعاطي بالفم يحدث الامتصاص .

وحجم التوزيع عند الطبقة المصلية (Serosal layer) يكون أكبر كثيرا عن الجانب المخاطي وتكون النتيجة ضغط إخراجي عقب التعاطي الوريدي (Intravenous administration) و الذي يكون أقل كثير من نجاح الامتصاص عقب التعاطي بالفم.

ج- اجتياز (عبور) المكونات المعوية :

يعتمد معدل الإخراج / امتصاص على صفات العبور (الاجتياز) ، فالنقل النشط عموما أسرع من الانتشار السلبي كذلك فهناك عوامل أخرى تلعب دورها فاجتياز المكونات المعوية يكون أسرع في الأمعاء الرفيعة عن الغليظة حيث مساحة مسطح سطح الأمعاء الرفيعة أكبر من مثيلة بالأمعاء الغليظة.

د- كمية وتركيب الفضلات (Quantity & composition) :

تعد كمية وتركيب الفضلات عامل محدد آخر لإخراج فضلات المواد الغريبة / وحدة الزمن . وجزء من السمات الكمية هي التركيب المعوي للفضلات والمحدد لليوفيلية المكونات المعوية.

هـ- الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء (فلورا : Intestinal flora) :

تقلل أو تبطل الكائنات الحية الدقيقة إخراج الفضلات من الملوثات و السموم عن الجسم خلال معادلة تأثيرات تفاعلات التمثيل من النوع الأول . وفي بعض الحالات الأخرى فإن نواتج تفاعل التمثيل من النوع الثاني ربما تتحلل في الأمعاء بعد امتصاصها ودخولها في الدورة البابية الكبدية ونتيجة ذلك يتأخر إفراز الفضلات.

ز- العمر (Age) :

التغيرات في إفراز الصفراء نتيجة كميات الأنزيمات المعوية في عمليات الانتقال وكذلك الكائنات الحية الدقيقة (فلورا) في القناة المعد معوية يرجع للعمر و الذي يؤثر في إخراج المواد الغريبة ، فالتغيرات حديثة الولادة لها سعة إفراز حراري منخفضة للمواد الغريبة ففي الفئران فإن الإفراز الموراري للمواد الغريبة يقل بتقدم العمر.

٢- العوامل الخارجية :Extreinic

أ-طريقة التعاطي (Administration rout):

المواد الغريبة ذات الإتاحة الحيوية المنخفضة و التي تخرج بطريق الكلية عند التعاطي سواء بالفم أو عن طريق الأبوبين (Parental) وهى أغلبها أهمية. و امتصاص العديد من المعادن بالأمعاء يكون محدود وكننتيجة لذلك فإن هناك اختلاف معقول في إخراج الفضلات. عقب التعاطي بالفم والحقن. ومن ناحية أخرى فإخراج الفضلات لا يحدد أوليا بطريق التعاطي للمواد الغريبة ذات الإتاحة البيولوجية العالية وهى التي تخرج أساسا بالفضلات .

ب- الذوبان الليبيدي / الماء

غالبا ما يقود الذوبان الجيد في الدهون الي الامتصاص وهنا يتسل الإخراج الفضلى خاصة للمواد الغير مرتبطة في نفس الوقت فإن الذوبان الجيد في الدهون يجعل المادة أقل مناسبة للإفراز المراري. وتخرج فقط المواد العالية القطبية في المرارة عقب تحولها لمواد أقل قطبية أي أكثر ليوفيلية في محفظة الأمعاء.

والسموم و الملوثات البيئية و التي تفرز أو تخرج خلال محفظة الأمعاء ربما لها معامل ذوبان في الليبيدات / ماء منخفض أو عالي. حيث تؤدي الكميات الكبيرة من الماء في محفظة الأمعاء الي إخراج فضلات المواد الذائبة في الماء بينما المحتوى الدهني العالي في الأمعاء يؤدي كوسيلة (أداة Vehicle) لإخراج المواد الذائبة في الدهون سريعا.

ج-الكتلة الجزيئية (Molecular mass) :

يقل امتصاص المواد خاصة المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية بزيادة الكتلة الجزيئية . فإخراج كميات من المواد الغير ممتصة لجرعة اخذت بالفم خلال طريق البراز تكون هامة جدا خاصة للمواد الغريبة ذات الكتلة الجزيئية العالية حيث تنبأ إفرازها في الصفراء و بالتالي في الفضلات.

والدور الذي تلعبه الكتلة الجزيئية في إخراج فضلات المادة الغريبة و التي تفرز خلال الأمعاء مازالت غير معروفة جيدا. والكتلة الجزيئية ربما تحدد

الإفراز المعوي للمواد الغريبة المفزة الانتشار السليبي فزيادتها ربما تقود لنقص في الإخراج المعوي و بالتالي في الإخراج الفضلي.

د-العلاج (العقاقير : Drugs) :

يقلل تعاطى المواد الليبيدية الغير ممتصة الامتصاص الليبوفيلى للمواد الغريبة وهنا يزداد إخراجها. فاضطراب الدورة البابية بالمواد السامة المتعاطية بالغم مثل الكوليمستيرامين (Cholestyramine) و الذي يمكن وأن يسبب تغير طريق الإخراج من التبول الي البراز. وإخراج الملوثات البيئية و السموم الغريبة بالإخراج الفضلي ربما أيضا يتغير عقب نقص الأنزيمات الكبدية إذا ما كانت الممثلة الناتجة تخرج أولا في البراز. وأكثر من ذلك فالمعاملة على سبيل المثال مع المضادات الحيوية ربما تغير الإخراج الفضلي بالتداخل مع الكائنات الحية الدقيقة المعوية (الفلورا) .

هـ- البيئة الغذائية (Diet) :

عموما فالبيئة الغذائية الغنية في المواد الذائبة في الدهون سوف تتجح لامتنصاص لمواد الليبوفيلية ، حيث أن المحتوى العالي من الدهون الغير ممتصة سوف تقود لبعض الامتنصاص وزيادة الإخراج المعوي للملوثات البيئية والمواد السامة .

الفصل الخامس

التحول والتوزيع

- التحول الحيوي (التمثيل) في مخاطية الأمعاء
- المحلية والتوزيع
- التداخل بين الملوثات البيئية والسموم والكائنات الحية
- الدقيقة بالقناة المعد معوية
- الكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية
- تمثيل الملوثات البيئية والسموم بالكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية
- العوامل المؤثرة علي الكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية
- البيئة الغذائية و الكائنات الحية الدقيقة و السرطن

التحول الحيوي (التمثيلي) في مخاطبة الأمعاء (Bio transformation) (Metabolism):

دائما ما تتعرض الأمعاء للمواد الغريبة وعلية ليس من المفاجئ أن مخاطية الأمعاء تكون أكثر مقاومة للتلف الوظيفي و المورفولوجي الناتج عن تعرضها للمواد الغريبة الكيميائية. فالأمعاء الدقيقة لها تلامس كبير جدا مع المواد السامة والمواد المسرطنة. ولهذا تجعل الأنزيمات الميكروسومية النظام البيوكيميائي هو المسئول عن هذه المقاومة.

وبالرغم من أن الجسم يتم حماية ضد المواد الغريبة أوالبا بالتحولات الحيوية في الكبد والأمعاء كآلية دفاع حيوية له ، والشكل التالي رقم (٢-٦) يعطى نظرة شاملة عن الطريقة والتي بها تتمكن المواد الغريبة كالسموم من الدخول للدورة الدموية الجهازية من القناة المعد معوية . وعلية فالتحولات الحيوية يمكنها أخذ مكانها في خلايا الأنتروسيت (مرور اولي بالأمعاء) أو في الخلايا الكبدية (مرور أولي كبدي).

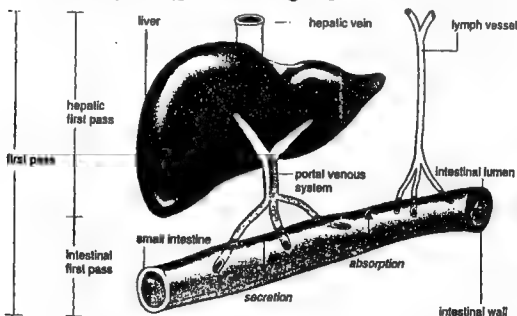
والعديد من المواد الغريبة تكون ذات طبيعة ليبوفيلية و التي تعنى إنها قد تمر بسهولة خلال الأغشية البيولوجية ، وكنتيجة للليبوفيلية العالية فإنه من الصعب إزالتها من الجسم وهذا هو السبب في لماذا الكائنات الحية و التي لها جهاز تحول حيوي (تمثيلي) تجعل المواد الليبوفيلية أكثر ذوبانا في الماء وهنا يسهل إزالتها من الجسم. وكلا التحولات الحيوية تأخذ مكانها بقوة في الكبد ومع ذلك فالخلايا الخارجة لأنسجة الكبد (Extra hepatic tissues) أيضا تساهم بأهمية في التحول الحيوي .

ونظرا للدور الكبير الذي يلعبه التحول الحيوي فإن الكبد أيضا يعد مصدر هام لتفاعلات الممثلات الغير مرغوبة و التي ربما تسبب تلف يستحق الاعتبار للكائن سواء في الكبد أو يمكن آخر بالجسم .

وطالما أن السمية الأختيرية بنمواد الغريبة للعضو ربما نكون ناشئة أيضا بواسطة التمثيل و/ أو انهيار السمية المضطرب في الأنسجة الكبدية (Extra hepatic tissues) وبمقارنتها مع مثيلاتها فإن التركيب الخلوي للأنسجة الكبدية يكون غير متجانس. والموضعية والكميات النسبية من أنظمة التحول الحيوي في بعض تجمعات الخلايا في القناة المعد معوية ربما تنتج أضرار (Lesions) سمية اختيرية .

وفي العديد من الأنواع تمت دراسة أنزيمات تمثيل مختلفة موجودة في الأمعاء الدقيقة خاصة المواد المرتبطة مع حمض الجليكورونيك فإلسلطات و التي أظهرت دخولها في التمثيل بالمسار الأول (First pass metabolism) بطلانية الأمعاء ومن أمثلتها: المورفين (Morphine) و أيزو بروتيرينول (Isoproterenol) و إيثينيل ستراديول (Ethinyl stradiol).

ويجب التنويه هنا بأن مكونات ونشاط أنظمة الأنزيمات المؤكسدة في طلائية الأمعاء تظهر أقل بدرجة معقولة ومع ذلك فهناك دلائل بأن مكونات البليات الغذائية المختلفة قادرة على حث أنظمة الأنزيمات المؤكسدة.



شكل رقم (٢-٦) : الدورة القيل جهازية (presystemic) : المال المحتمل للمواد الغريبة عقب التعاطي بالفم.

المحلية والتوزيع (Localization & distribution) :

تحتوى الخلايا الطلائية لمخاطية الأمعاء على إنزيمات تمثيل مختلفة وأغلب هذه الإنزيمات متركزة في خلايا الشبكة الطلائية الإندوبلازمية. وتوزيع هذه الإنزيمات في الأمعاء الرفيعة أظهر أن لها نشاط عالي في الجزء القريب (Proximal part) من الأمعاء الرفيعة وهذا النشاط يقل تدريجيا في الأجزاء البعيدة (Distal part) منها. وهناك إستثناء

لهذا وهو أنزيم السيوكروم ب-٤٥٠ فتوزيعه مختلف بطول الأمعاء الرفيعة كذلك أيضا توزيع الخملات في المكان حيث الخلايا بأعلى القمة (Cells at the tips) تظهر نشاط السيوكروم ب-٤٥٠ بدرجة مضاعفة أكبر من خلايا الأخاديد (Crypt cells) بمدي يتراوح بين ٦-١٠ ضعف . والتركيبات المتصلة في الشبكة الإندوبلازمية الناعمة (SER) هما انزيمي (UDP-glucuronyl transferase) و المونوأكسيجينيز (والمتضمن ب-٤٥٠) و الإيبوكسيد هيدروليز.

كذلك تحتوى ميتوكوندريا و سيتوبلازم خلايا الأنتروست على إنزيمات تمثيل وأهم إنزيمات الميتوكوندريا بخلايا القناة المعد معوية هو أنزيم مونو أمين أكسيديز (Mono Amine Oxidase: MAO) ويبلغ تركيزة $\frac{3}{2}$ تركيز السيوبلازم ب-٤٥٠ بالقناة المعد معوية ، وكما سبق الإشارة فأنزيم الكحول ديهيدروجينيز (Alcohol dehydrogenase) والاسيريزات المختلفة مثل :

أنزيم بيتا-جليكوروئيديز (B-Glucuronidase)

أنزيم السلفاتيز (Sulfatases)

قادرة على كسر مختلف المركبات لمكوناتها الأصلية .

وأكثر من ذلك فسيوبلازم خلايا الأنتروست يحتوى على إنزيمات مختلفة تشمل أنزيم : سلفو ترانس فيريز (Sulfo transferase) و أنزيم : أسيتيل ترانس فيريز (Acetyl transferase) و أنزيم كب - مثل ترانس فيريز (S-methyl transferase) و أنزيم : فينيل ترانس فيريز (Phenyl trans ferase)

و أنزيم :جلوتاثيون -كب - ترانس فيريز (Glutathion -S - transferase) و كذلك الأنزيمات التي تحلل مقترنات الجليسين (Glycine conjugates) .

ومن الأهمية بمكان هنا في هذا الصدد التنوية بوجود اختلافات معنوية معقولة في درجة نشاطها بين الأنواع ،جدول رقم (٣) و الذي يعطى بعض الأمثلة علي ذلك .

و غالبا ما تدخل المواد في أكثر من تفاعل تمثيلي تلقائيا ولهذا ربما تدخل المادة في تفاعل تمثيلي من النوع الأول متبوع بتفاعل تمثيلي من النوع الثاني بالرغم من أنه يحدث العكس الأمعاء هو ما (تفاعل تمثيلي من النوع الثاني متبوع بتفاعل من النوع الأول) .

أما تفاعلات نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function MFO Oxidase) في الأمعاء فيعتقد فسيولوجيا أنها أقل أهمية عن تفاعلات الجليكورونيدة (Glucuronidation) .

جدول رقم (٢-٣): اختلاف الأنواع في النشاط التمثيلي للأنزيمات

الميكروسوماتية بالأمعاء ووجود السيوكروم ب- ٤٥٠

النوع	النشاط الأنزيمي بالأمعاء بالنسبة لوجودها بالكبد				
	إيثل مورفين- ن-ديميثيلاز	بيفين- هيدروكسيلاز	فينيل- هيدروكسيلاز	سيوكروم ج -المختزل ٤٥٠	سيوكروم ب- ٤٥٠
أرانب	١٨,٦	١٤,١	٢٠,٤	٧٥,٧	٣٤,٦
خنزير غينيا	٢٣,٣	١٦,٤	١٦,٨	٧٨,٧	١٢,٤
الفأر (rat)	لم يتبع	٩,٣	لم يتبع	٤٢,٠	لم يتبع
الفأر (mouse)	لم يتبع	٩٠	لم يتبع	٧٩,٦	٤,٠
هامستر (hamster)	لم يتبع	٦,٨	لم يتبع	٦٠,٧	١٣,٠

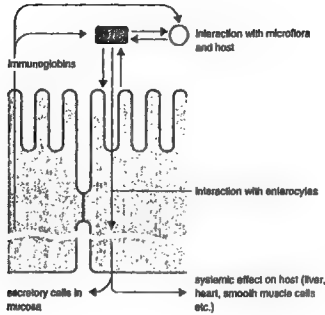
أما من وجهة النظر التوكسيكولوجية فإن تفاعلات نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO) تكون هامة لأنها ربما تعطي أغلبية المواد المتفاعلة النشطة أو الوسيطيات.

التداخل بين المواد الغريبة والكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية :

تحتوي القناة المعد معوية على العديد من البكتريا ذات النشاط التمثيلي العالي و التي تجعل أهمية لمساهمتها في تمثيل المواد المهضومة . والتمثيل بالكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء (فلورا الأمعاء) يلعب دور هام في تأثير و حركية (كينييتيكية : Kinitics) المواد الغريبة بالجسم (Xenobiotics) خاصة الملوثات البيئية ومتبقيات المبيدات .

كما تؤثر البكتريا على انفراد المواد داخلية المنشأ في محفظة الأمعاء ، فالكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء تنتج مواد تتخلل العائل خلال الغشاء المخاطي وهنا تعطى تأثيرها الجهازي ، شكل رقم (٢-٧) وليس من المفاجيء أن الفلورا تساهم في مورفولوجية ووظيفة القناة المعد معوية فالبكتريا الغير هوائية تكون مختلفة في الدراسة ولكن من وجهة النظر التوكسيكولوجية فإن تمثيلها الحيوي للمواد الغريبة مثل مركب الميرتس (Merits)

أعطي أعظم إنتباه. وهناك اختلاف بين التمثيل للملوثات البيئية والسموم في الكبد ومثيلها في فلورا الأمعاء. فالسيتوكروم ب-٤٥٠ والذي يتوسط تفاعلات الأكسدة الوسيطة والتي تحتاج الي الأكسجين ومع ذلك فالبكتريا تكون بالتحديد (Strictly) غير هوائية.



شكل رقم (٢٤) :رسم تخطيطي للطريقة و التي بها يتم التداخل بين المواد الغريبة و فلورا الأمعاء والمؤدية لتأثيرات على العائل (حيث تتفرد الجلوبيولينات المناعية من خلايا الأنتروسيت المؤثرة على البكتيريا ، ويمكن للبكتيريا إنتاج مواد تمتص بالأنتروسيت).

الكائنات الحية الدقيقة بالقناة (الفلورا المعوية: Gastrointestinal Micro: flora):

لا يوجد جزء من القناة المعد معوية خالي من البكتيريا (معم) فعلى مسيل المثال يعيش في الفم بالشخص البالغ ١٠^{١٠} بكتيريا و التي تغسل باستمرار

وتذهب للمعدة. كذلك عادة ما يحتوى الغذاء والماء والمحاصيل الغذائية على أعداد كبيرة من البكتيريا. وطبيعيا فإن المريء والمعدة لا تحتوى على بكتيريا لوجود حمض الهيدروكلوريك في العصارة المعدية

و تعد البكتيريا الهوائية الوحيدة الموجودة بأمعاء الإنسان هي من النوع بسيدوموناس (Pseudomonas) أما البكتيريا الغير هوائية مثل إيشيريشيا كولاي (E coli) و (Proteus mirabilis) فتعد أكثر شيوعا ، أما البكتيريا (Pacteroides fragitis) تكون أكثر شيوعا بالرجل.

كذلك يحتوى الفم والأمعاء والبراز أيضا على أعداد كبيرة من (Peptococci، Peptastrepto cocci) . ويعد اللعاب هو المصدر الرئيسي للبكتيريا الداخلة للقناة المعوية بينما الغذاء هو مصدر هام آخر . وفي الأنثى عشر واللفائفي القريب تزداد الفلورا بجانب أنواع لا هوائية مختلفة.

أما اللفائفي فيحتوى على كلا من البكتيريا الهوائية والغير هوائية بينما الأمعاء الغليظة فتحتوى على البكتيريا الغير هوائية فقط. وبعض البكتيريا المعوية تعيش في تقارب كبير مع خلايا المخاط بالعائل.

واضطراب الاتزان البكتيري ربما يسبب تأثيرات جانبية خطيرة. فالنمو الذاتي للبكتيريا في الأمعاء الدقيقة ربما يقود لنقص إتاحة فيتامين ١٢ب. حيث تستخدم البكتيريا هنا الفيتامين وتحوله إلى صورة غير نشطة تتنافس مع الصورة النشطة.

تمثيل السموم والملوثات البيئية بالكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء:

تنتج بكتيريا الأمعاء أنزيمات الجليكوزيداز الرئيسية التالية :

• أنزيم : بيتا-جليكوزيداز (B-glucosidase)

• أنزيم : بيتا-جالاكتوزيداز (B-galactosidase)

• أنزيم : بيتا-جليكوروניديز (B-glucuronidase)

وله بعض التوابع في العلاج الكيماوي فيعض المواد العلاجية مثل كلور مفينكول تتعاطى في صورتها الجليكورونيدية (Glucuronided) ثم تمر و لأسفل خلال القناة المعد معوية بدون تغير حتي تصل إلى الأمعاء الغليظة حيث تتحلل بالبكتريا المعوية الى الصورة للنشطة المضادة حيويًا. وفي بعض الحالات فإن أنزيم : بيتا-جليكوروبوتيدوز الكبدى (B-glucuronidase) له تأثيره العظيم على الدورة البابية.

والتغيرات في إيكولوجية البكتريا المعوية تكون نتيجة للعلاج المضاد للميكروبات و الذي يقود أيضا لتغيرات في التمثيل للمواد الغريبة الأخرى بالجسم ، فتعاطى المضاد : أميسلين يؤدي لزيادة إخراج فضلات الأستروجين المرتبط (Conj. Estrogens) وهذه الزيادة نتيجة نقص التمثيل البكتيري. ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد التنويه بأن تعاطى المضادات الحيوية يكون له نفس الأثر على تمثيل هرمون البروجيسترون (P rogestrone) .

واختزال مجموعات النيترو في الأمعاء يكون في الغالب نتيجة النشاط الميكروبي مثل اختزال مركبات النيترو غير متجانسة الحلقة (H eterocyclic nitro compounds) مثل مركب ميترونيدازول (Metronidazole) . والبكتريا المعوية قادرة أيضا علي اختزال الصبغات المحتوية على النيتروجين إلى أمينات عطرية ذات تأثير مطفر (M utagenic) .

العوامل المؤثرة على الكائنات الحية الدقيقة المعوية (فلورا الأمعاء) :

يعتمد التأثير الناجم عن مختلف المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية المتتالة مع الغذاء أو الماء أو لوجودها ملوثة لمكونات النظام البيئي يعتمد علي تداخلها مع البكتريا المعوية . فعادات التغذية (Diedry habits) تحدد أو تقدر بالزيادة الكبيرة في تركيب الكائنات الحية الدقيقة بالقناة المعد معوية ، ذلك بالإضافة الي تأثير المضادات الحيوية على الكائنات الحية الدقيقة و التي لا يمكن أن تكون تحت القياس (Under estimate).

البيئة الغذائية والكائنات الحية الدقيقة والتسرطن (Carcinogenesis)

هناك مساهمة متوقعة بين وسطيات البكتريا (B. mediators) والسرطان في القولون فالكائنات الحية الدقيقة الموجودة في القولون قادرة على تحويل الصورة الغير نشطة للبادئات سرطانية (Pro carcinogens) إلى مواد مطفرة (Mutagenic). وخطورة تطور سرطان القولون تكون عالية في المجموعات مع نوعية التغذية الغربية (Western dietary pattern) فنمط أي بيئة غذائية ذات محتوى لحومى (meat) عالى يبدو أنها تزيد من نشاط أنزيم : بيتا-جليكوروبنديز (B-glucuronidase) في فضلات البكتريا ، حيث أظهرت الدراسة أن تثبيط أنزيم : بيتا-جليكوروبنديز يقلل من جهد التسرطن (Carcinogenic potential) فالبيئة الغذائية الغنية في مستوي الدهون يعتقد أنها قادرة على تغيير الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء حتى أن المواد المسرطنة تنشط بسرعة كبيرة.

أما المحتوى الدهني العالى في البيئة الغذائية فتزيد إفراز الصفراء في الأمعاء كذلك تخليق الصفراء . وتحول بعض أحماض الصفراء (حمض دي أكسي كوليك) يولد جهد تسرطن للمواد . وتنتج مادة فيكابنتاين (Fecapentaenes) وهي مادة هيدروكربونية عديدة غير مشبعة (Poly-unsaturated) بالعديد من البكتريا المعوية ولها صفات مطفرة (Mutagenic) كذلك النترات (Nitrates) والموجودة بتركيزات عالية في البيئة الغذائية تتحول تحت ظروف خاصة إلى نيتروز أمين مسرطن . كذلك ثبت أن اختزال مشتقات الأزو (Azo drivatives) والمستخدمه كإضافات أغذية لها جهد مسرطن عالى.

الباب الثالث

الملوثات البيئية والسموم المؤثرة معديا
(السموم المعدية)

الفصل الأول

السموم الزرنيخية :

- ١- السموم الزرنيخية ثلاثية التكافؤ
- ٢- السموم الزرنيخية خماسية التكافؤ
- ٣- أعراض السمية في الثدييات و الإنسان :
 - أ - أعراض السمية الحادة
 - ب- أعراض السمية الحادة المزمنة
- ٤- الأعراض الهستولوجية
- ٥- طريقة فعلها السام

السموم الزرنيخية : Arsenical Poisons

استُخدمت كثير من المركبات الزرنيخية الغير عضوية في عمليات مكافحة ولفترة طويلة من الزمن مثل هيدريت الزرنيخ (غاز الأرسين) و زرنيخات الرصاص ، والذي أنتشر استخدامه وبنطاق واسع وحتى الستينات كسموم تؤثر على الآفات تأثيرا معديا بروتوبلازميا (Protoplasmic) حيث ترسب البروتين كما أنها تتحد مع مجاميع السلفهيدريل (S-H) بالأنزيمات وتثبطها.

وتوجد مركبات الزرنيخ في صورة تكافئين :

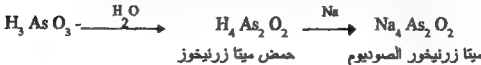
١- السموم الزرنيخية ثلاثية التكافؤ (Trivalent) :

ومصدرها ثالث أكسيد الزرنيخ (أكسيد الزرنيخوز : الزرنيخ الابيض Arsenious trioxide: Arsenious oxide) - ويحتوى على ٧٥% تقريبا زرنيخ و تتسامى على درجة ١٢٠-١٥٠ م . و محاليله المخففة كلما كانت حامضية كلما كانت ذات أثر سام أكبر. و بنوياته في الماء يتكون حمض الزرنيخوز (Arsenious acid) و أملاحه تسمى بالزرنيخيتات (Arsenites) ، و هي أكثر ذوبانا في الماء و بالتالى أكثر سمية و خطرا حيث ترتبط درجة مسميتها (فاعليتها البيولوجية) طرديا مع معدل معدل ذوبانها في الماء و عليه فالعوامل المحددة لدرجة ذوبانها في الماء هي نفسها العوامل المحددة لدرجة سميتها ومن الحمض تشقق أملاح الحمض المناظرة :



أورثو زنيخت الصوديوم حمض أورثو زرنيخوز ثالث أكسيد الزرنيخ

وعند نزع جزيئى ماء من جزيئى حمض أورثوزنيخوز يتكون حمض ميتا زرنيخوز (m-arsenious acid) ومنه تشقق أملاح الحمض المناظرة :



أما عند نزع جزئى ماء من جزئين من الحمض يتكون حمض بيروزنيخوز (Pyroarsenious acid) ومنه يشتق ملح الحمض المناظر :



و يلاحظ أن الأملاح السابقة للأحماض الثلاثة :

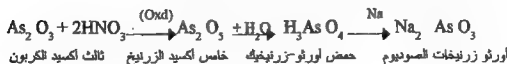
أ- شديدة السمية لشدة ذوبانها العالي في الماء و لهذا تستخدم كسموم حشرية (Herbicides) حيث تعزى السمية و كما سبق لافراد حمض الزنيخور بعد ذوبانها في الماء . و تكون آلية قتلها بترسب بروتئين البروتوبلازم الخلوى كذلك الاتحاد مع مجاميع السلفهيدريل (-SH) خاصة بالأنزيمات و تثبيطها .

ب- تثبط أنزيمات التنفس وتحول السكريات لمواد غير كربوهيدراتية .

ج- تثبط الانقسام الميتوزى .

د- تستخدم محاليلها كسموم فطرية (Fungicide) خاصة مع الثينيا (Teniicide) كما تستخدم كسموم حشرية (Insecticide) خاصة مع السموم الطبية والبيطرية حيث يجهز منها الورق القاتل للذباب كما تغمر بها حزم الحطب وتوزع بين أشجار الموالح لقتل ذبابة الفاكهة كما تستخدم كطعوم سامة (Poisons baits) للجراد النطاطات والحفار .

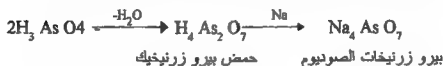
٢- السموم الزرنيفية خماسية التكافؤ (Penta valent) : ومصدرها خامس أكسيد الزرنخ (أكسيد الزرنخيك Arsenic oxides : Arsenic Pentaoxide) و يحتوى على ٦٥% زرنخ و يذوب أكسيد الزرنخيك فى الماء مكونا حمض الزرنخيك (O-Arsenic acid) وهو أقل ذوبانا منه يشتق ملح الحمض المناظر أورثو زرنخات الصوديوم (Sod. O- arsenate)



و عند نزع جزئى ماء من حمض أورثو-زرنىخيك يتكون حمض ميتازرنىخيك (m- arsenic acid) ومنه يشتق ملح الحمض المناظر ميتا -زرنىخات الصوديوم (Sod. M- Arsenate) :



أما عند نزع جزئى ماء من جزئين حمض أورثو زرنىخيك يتكون حمض بيروزنرخيك (Pyro - arsenic acid) و منه يشتق ملح الحمض المناظر : بيروزنرخات الصوديوم (Sod - pyro - arsenate) :



و يلاحظ أن أملاح الأحماض الثلاثة السابقة (أملاح حامضية أو قاعدية) أقل فى سميتها عن سابقتها لإتخفاض معدل ذوبانها فى الماء عن السابقة (وذلك لإتخفاض معدل ذوبان حمض الزرنىخيك عن حمض الزرنىخوز) ولكن يعيبها درجة ثباتها العالى .

و مما سبق فإن سمية هذه المجموعة من المركبات تتعدد باعتبار ان
هما :

أ- النسبة المئوية للزرنىخ الكلى بالمركب : فكلما زادت النسبة المئوية للزرنىخ الكلى بالمركب كلما زادت درجة سمية و ذلك بجانب التأثير السام للكاثيون المعنى الداخلى فى تركيب الجزئى فالفاعلية البيولوجية (السمية) هى محصلة سمية الجزء الزرنىخى + سمية الجزء الكاثيونى بالجزئى .

ب- النسبة المئوية للزرنىخ الذائب : فكلما زادت نسبتها زادت درجة سمية المركب وفى نفس الوقت يزداد الضرر على الكائنات الحية و لهذا يضاف إليها المصححات (Correctors) مثل أيدروكسيد الكالسيوم حيث تتحدد مع

الزرنيك الذائب (سواء حمض الزرنيخوز أو حمض الزرنيخيك تبعا لنوعية الحمض المشتق منه المركب) ويتكون زرنخت أو زرنخيات الكالسيوم .

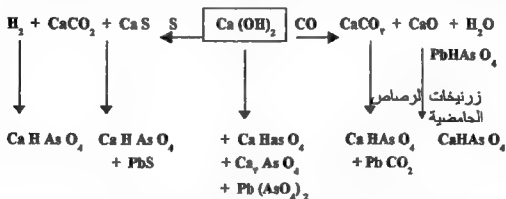
كذلك تزداد درجة سميتها بزيادة درجة نعومة حبيبات المركب . كما تزداد أيضا خطورتها في المناطق الصناعية (حيث زيادة نسبة ثاني أكسيد الكربون بالجو المحيط) أو بالمناطق الساحلية (لوجود نسبة عالية من الأملاح خاصة كلوريد الصوديوم والامونيا) وهو ما يظهر أثره على سبيل المثال على المادة المصححة في مركب زرنخيات الرصاص

[Lead arsenate (Primary-Plumbic)] .

فكما سبق تضاف المادة المصححة [إيدروكسيد الكالسيوم : Ca (OH)_2] كمادة مصححة للفعل السام الخطر لحمض الزرنيخيك المنفرد فتتكون مرة أخرى زرنخيات الكالسيوم من جديد و لكن ليست في صورة مركب غروي و لكن في صورة مخلوط من زرنخيات الكالسيوم القاعدية و إيدروكسيد الكالسيوم و هي في الغالب ليست زرنخيات كالسيوم ثلاثية :



و في الجو السابق يتحد ثاني أكسيد الكربون الملوث للجو مع إيدروكسيد الكالسيوم و يتكون كربونات كالسيوم أو يتحد مع الكبريت الملوث للجو خاصة بمناطق تكرير البترول و المناطق الصناعية فيتكون كبريتور الكالسيوم و هنا لا تتمكن من أداء عملها:



شكل رقم (١-٣) : رسم تخطيطي يوضح دور المواد المصححة

زيادة نسبة ثاني أكسيد الكربون بالجو كملوث بيئي يؤدي لزيادة انفراد الزرنيخ الذائب فيها تبعاً لقانون الاتزان الكيميائي (كذلك الحال مع الأمونيا) و في نفس الوقت تكون هيدروكسيد الكالسيوم كمصحح تحولت إلى كربونات كالسيوم مما يؤدي لاختلاف الناتج الأخير عما مفروض ان يكون : $(CaHAsO_4)$.

ولقد لوحظ من الناحية التوكسيولوجية أن سمية سلسلة المركبات الزرنيخية (Arsenites) و الزرنيخات (Arsenates) لا ترتبط ببساطة بذوبانها في الماء و لكن ترتبط بقوة بدرجة ذوبانها عند تركيز أس أيون الهيدروجين ($pH = 9$) و هو الوسط القلوي الغالب ملاحظته في أمعاء الحشرات وربما يمكن للشخص أن يتخيل الاتزان الغير سهل للذوبان فأحدهما يعطى مواد لها جهد سمية لا يتحقق حيث ظهر أن أغلب المواد المتعاطاه تمر خلال المعى بدون تغير فعلى سبيل المثال فجرة زرنيخات الرصاص المتعاطاه لدينان الحرير أظهرت أن ٩٥% تمر خلالها و يبقى ٢% بالأنسجة المعوية حتى تقذف بالقيء (regurgitated) في النهاية .

٣- أعراض السمية في الثدييات و الإنسان :

ألم ووجع بالمعدة (Stomach pains) وتقلصات عنيفة بالمعدة (Severe convulsions) و الأم حادة و حرقة بالمريء واليطن وإسهال (Diarrhea) و قيئ (Vomiting) و هبوط متوقع سريع (Precipitous) في ضغط الدم مع برودة لانخفاض درجة حرارة الجسم تقود لصدمة (Shock) و هذا الهبوط في الضغط ناتج لحدوث توسيع (dilation) و نفاذية في الشعيرات الدموية مع بول دموي و شحوب في اللون.

وفي الحالات الشديدة يتأخر الموت لحوالى ١٤ يوم و يكون مسبوق بقيئ و إسهال شديد (profuse diarrhea) للتأثير المباشر على القناة المعوية . أما في الحالات التحت مميتة فان (Polynuritics) ربما تظهر مع ألم و عدم استجابة للأطراف و يرافق الاضطراب العصبى ضعف جنسى وصولها للدم يؤدي لتكثير كرات الدم الحمراء

واستنشاق الهواء الملوث بابخرة الزرنيخ أو غبار الزرنيخ أو إحدى غازاته ووصولها للجهاز التنفسي تؤدي لتهيج الأنسجة المخاطية المبطننة للمجرى التنفسي وباستمرار ترسبها ومع زيادة المحتوى الرطوبي يؤدي لبقع بني صغيرة بالجلد خاصة بجانبى القصبة والجفون والرقبة ثم تمتد للجلد والبطن والظهر وقد تتعفن وتؤدي لأوكزيمات خاصة فى الثنيات الرطبة بالجسم .

وترسبها بالأنف يؤدي لتآكل الحاجز الأنفى ويصاحب ذلك تورم سرطاني لذا تزداد الإصابة مع العمال العاملين بمصانع تصنيع هذه المركبات خاصة كثيرى العرق منهم.

أما أعراض التسمم المزمن بها فتكون فى صورة :

سبيلة اللعاب (Salivation) وفقدان الشهية والقئى وآلام حادة بالجهاز الهضمى وإسهال ، والتهاب بأغشية الأنف و اللثة و عطس متواصل وتقرحات جلدية وتلونها بلون رمادى لظهور مرض (Herps) بالجلد وتشمع الكبد وتلف الشعيرات الدموية. وترسب متبقيات الزرنيخ بأنسجة الجسم خاصة الشعر والأظافر والجلد (حيث تعد إحدى طرق اخراج الزرنيخ من الجسم بجانب البول) ، كما يفرز باللبين و هو ما يعد خطراً كبير على الرضع (البشر - الحيوانات) أثناء فترة الرضاعة .

أما نقصه بالجسم فيؤدي لضعف النمو و خشونة الجلد و ضعف النشاط الجنسى ونقص حمض اليوريك وزيادة فى معدل ترسب الدم (Haematocrite) و ضعف و التواء الأرجل خاصة عند نقص الأرجنيسن لوجود علاقة تضاد بينهما .

و يلاحظ ظهورها فى البول والبراز و أى إفرازات أخرى خلال أسبوع لخمس أسابيع من التعرض حيث يستمر ظهورها بالبول لمدة ١٤ يوم و يستمر ظهورها بالبراز عقب التعرض و لمدة ٧٠ يوم. و تناول الكميات الصغيرة و لفترة طويلة يكسب الجسم مناعة ضد الكميات الكبيرة و هو ما يسمى باحتمال الزرنيخ (Arsenic tolerance) . كما أن تناول الجرعات الكبيرة لا يمكن التخلص منها بسرعة (بول - براز) ولكن يتم تجميعها وتراكمها (Accumulation) بالكبد و الكلى و الأنسجة

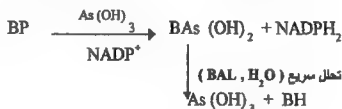
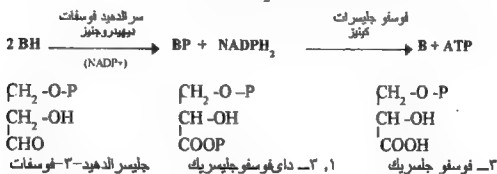
الدهنية (دهون الكبد والكلية) فتؤدي لشحوب لونها. والزيادة في تركيزها عن سعة تجمعها و تراكمها بالدهون (دهن الكبد و الكلية) فانها تتسوزع على باقى أنسجة الجسم كالعظام و الأسنان و الجلد و الشعر و الأظافر .

٤- الأعراض الهستولوجية :

- تحلل الخلايا الطلائية بالقناة الهضمية و تفتت أنويتها (فهي المسنولة عن عمليات الهضم و الامتصاص).
 - تؤدي التركيزات المرتفعة منها لانفصال الخلايا الطلائية عن الغشاء القاعدي لتحلل بروتوبلازم جدر الخلايا (Plasmolysis) (ثم تمر الخلايا الطلائية داخل القناة الهضمية فتتضم تاركة الغشاء القاعدي بدون خلايا) .
 - ظهور فجوات و فراغات بالسيتوبلازم وتجمع الكروماتين النووي الذي ينوب أو يتلاشى .
 - انخفاض حجم الدم و المركبات النتروجينية غير البروتينية حيث تعمل خلايا الدم كمصيدة لاحاطة الجزيئات الزرنيخية فتتخضض عدد الخلايا للخمس (من ٣٠,٠٠٠ الى ٧,٠٠٠ / مل) مع تكسر جدارها.
 - انقسام الخلايا بكثرة مع ظهور فراغات و تحلل الكروماتين (Chromatolysis) فتتكش و تتحول لكثلة قابلة للصبغ .
 - ظهور بقع سوداء بالخلايا الطلائية والعضلات لاتحاد الزرنيخ مع الكبريت وتكوين مركبات كبريتية غير ذاتية .
- - طريقة فعلها السام (Mode of action) :

تؤدي السموم الزرنيخية لترسيب البروتين خاصة (Arsenites) المركبات الزرنيخية وهو ما يسمى بعملية الزرنخة (Arsenolysis) حيث أن إختزال الزرنيخات الى زرنخيت شرط اساسي واجب (Perquisik) لنمو الضرر البيوكيميائي ، فالزرنيخ في صورة زرنخيت يمكن وأن يحل محل

الفسفور في تفاعلات الفسفرة (Phosphorolysis) و التي محصلتها إنتاج جزيئات الأدينوسين ترى فوسفات أى أن فعلها يرتبط بمنع تكوين الطاقة (Antienergy) من خلال منع عملية الفسفرة التأكسدية لجزيئات الأدينوسين داي فوسفات (ADP) الى أدينوسين ترى فوسفات (ATP) مما يؤدي لعدم تكوين الناتج المفسفر (BP) مما يؤدي بدوره للفقْد المستمر في مصدر الطاقة لتحلل المركب سريعاً بعد فوات الفرصة لتكوين الأدينوسين ترى فوسفات فمسلر التمثيل السليم ينضمّن أكسدة تلافائية و فسفرة للمركب (B) باستخدام الفوسفور الغير عضوي كمصدر للفوسفور و الإختزال التلقائي للمركب نيكوتين أميد داي نيوكليوتيد الموكسد (NADP) الى صورته المختزلة (NADPH₂):



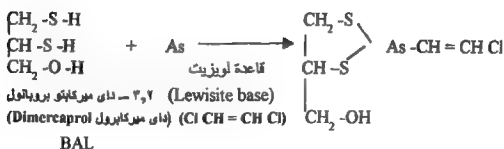
شكل رقم (٣-٢): شكل تخطيطي يوضح مكان تدخل السموم

الزرنيفية

٢- وهناك نظرية فعل أخرى تتخلص آليتها في مقدرة جزيئات المركبات الزرنيفية على الاتحاد والارتباط بمجموعات السلفهيدريل (S-H) بالمستقبل

الحيوى أو البيوكيميائى وبمعدل يتراوح بين ٢٠ - ٨٠ % فتحدث ترسيب على للبروتين (تجلط كلى) خاصة مع التركيزات العالية.

ويعضد ذلك فعلها على روابط الكبريت بالمستقبل (ذات الدور البالغ الأهمية فى المحافظة على شكل البروتين المميز) أنه عند حقن أو البال (BAL) يمنع استمرار التسمم بها لتنافسها مع جزيئات الزرنيخ على مجموع السلفهيدريل كما بالمعادلة التالية :



و الرأى المسائد فى آلية فعلها يعزى الى قيام جزيئات الزرنيخ بتنشيط أنزيمات التنفس (Inhibition of Respiratory Enzymes) ، كذلك يرتبط بالمرافق الأنزيمى (I) (Co-) enzyme(A) المرتبط بأنزيمات نزع الهيدروجين من المركبات الحيوية بالجسم مثل الكربوهيدرات و البروتينات و الدهون .

و يلاحظ أن الزرنيخات الغير عضوية يمكن وأن تسبب نمو التخثر (Coagulation) للبروتينات عند تركيزات عالية ويظهر أن غالبية الفعل تكون أيضا على مجموعات السلفهيدريل (-SH) والموجودة بمواقع أنزيمية نشطة كذلك روابط الكبريت التى تربط السلاسل الببتيدية ببعضها (روابط ثنائية الكبريت) و التى تلعب دور كبير فى وجود وثبات تركيبة معظم البروتينات .

ومن خلال آليات الزرنخة الثلاثة (Arsenolysis) و عملها كمضاد لمجموعات (SH) الانزيمية (Anti-SH enzymes) و تجمع البروتينات (Protein- Coagulation) وهنا نعود للسؤال : ما هو سبب التسمم بالزرنيخات والزرنيخات الغير عضوية بالفقرات واللاقاريات (حشرات) ؟ ففى الفقاريات فان الضرر يكون من الصور الذائبة بتركيزات منخفضة وعليه فان نمو التأثيرات

البروتينية المحتملة غير هامة ومن عمل قاعدة لويرنت (Lewisite) فان أنزيم البيروفيك أكسيديز هو الأكثر حساسية و لكن تثبيط أنزيم البيروفيك أكسيديز سوف يزيد مستويات البيروفات في الدم و كبديل فإذا كانت عملية الزرنة هي عامل أولى و الميتوكوندريا بالحيوانات المسممة سوف تظهر هذه العوامل في الفقرات المسممة . و الحيوانات المسممة تظهر نقص في سكر الدم وجليكوجين الكبد وزيادة بجليكوجين العضلات .

ويعالج التسمم بمضادات التسمم (Anti tode) والمحتوية على تركيز عالى من مجموعات السلفهيدريل (-SH) كالجلوتاثيون و السيستئين (Cysteine) و البال (PAL) حيث تتحد مجموعات السلفهيدريل بها وتبعدها عن مكان الفعل لحين التخلص منها .

الفصل الثاني

السموم الفلورونية :

الفلوريدات

الفلور أسيتات

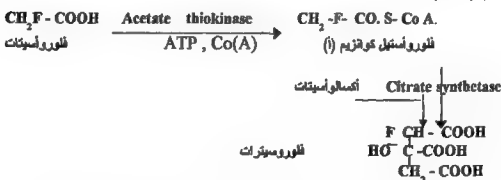
الفلور أسيتاميدات

الأعراض الناتجة عن الجرعات المميّنة

استُخدمت كثيراً من مركبات الفلور في مختلف الأنشطة كذلك
الفلور أسيتات وبعض المشتقات الأميديّة (Amidic derivatives) و الفلور
ايتانول و الفلور أسيتاميد (Fluoroacetamide). و تظهر الفلوريدات مدى
متفاوت واسع من أعراض التسمم و التي تعتمد على كون السمية حادة أو
مزمنة (قبي - إسهال - فقد الشهية Anorexia) و ألم بالجسم)، كما تختلف
درجة سميتها باختلاف المركب و نوعية الكائن . كما تظهر الأعراض
التشريحية في صورة التهاب و انتفاخ ونزيف (hemorrhage) و تتركز
بأنسجة القناة المعد معوية حيث تعد أنسجة المعدة حساسة جداً له.

فإذا كان التسمم مزمن (chronic poisoning) فيظهر تنقبص العظم
(Osteoporosis) و نقص الأستساخ (Hypoplasia) بالأسنان كما
يعيق و يثبط انتقال الصوديوم و هنا تتضطرب انتقال السوائل خلال جدر
الخلايا المعوية . كما أنه يثبط العديد من الانزيمات مثل أنزيم : أدينيل سيكليز
(Adenyl cyclase) و أنزيم : الأستيل كولين أسيتيريز (Acetyl cholinesterase)
و هذا ما يوضح سبب الإسهال في أعراض التسمم .

فمركب صوديوم فلورو أسيتات والمستخدم كسم للقوارض (Rodenticides)
أو مركب فلور أسيتاميدو المستخدم كسم حشري (Tritox) و الذي يمثل بالجسم
الى فلورو أسيتات و هذا الناتج التمثيلي هو السم الفعلي (Actual toxicant) شكل
رقم (٣-٣) :



شكل رقم (٣-٣) : مسار تكوين المركب السام الفعلي للمموم الفلورونية

ومن الواضح ان كلا من الانزيمين : الانزيم المنشط للأسيتات والانزيم المنشط للتكثيف لا يتأثرا ولا يعاقا بمواد التفاعل الغريبة بينما الانواع الملامسة للعمليات التالية هو انزيم الاكتيز (Aconitase) فهو حساس للفلوروسيترات ويعاقق بها (bloaked).

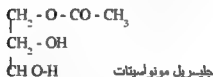
ولأن السترات تمثل بعد ذلك بانزيم (Aconitase) و لأن السيترات تتراكم و بتركيزات سامة كما سبق فليس معروف عما اذا كان الموت راجع لسدورة حمض الستريك مما يؤدي بدوره لأضطراب عنيف فى التفاعلات المنتجة للطاقة وهو ما يعزى اليه الانخفاض فى درجة حرارة الجسم ، أو قد يرجع لتراكم السترات فتكون هى العامل الأكبر ولو لحظة فى التفاعل المباشر أو الغير مباشر مع الكالسيوم و تكوين معقد معه .

و يكون العلاج بنقص مستويات الكالسيوم الحرة فى المساحات الحيوية حيث ترتبط ميكانيكية فعلها بتكوين معقدات مع الانزيمات الداخلى فى تركيبها الكالسيوم و الحديد و الماغنسيوم مثل الفوسفاتيز الحامضى (Acid phosphatase) فتتمنع اتحاد الكربوهيدرات بالفوسفات (تمنع الفسفرة) ، كذلك أنزيم الفوسفوليز (Phospholase) و أنزيم ATP-ase مما يؤدي فى النهاية لحفظ الطاقة لتثبيطها بالأنزيم المحلل للأدينوسين ترى فوسفات و هو ما يعزى اليه تأثير الانقباضات كذلك تثبيط أنزيم السكسينيك ديهيدروجينيز (Succinic dehydrogenase) و الإنوليز (Enolase) و الفوسفو جلوكو ميوتيز (Phospho - gluco mutase) فتعيق تمثيل الكربوهيدرات ، كذلك تثبيط أنزيم السيوتوكروم أكسيديز (Cytochrom oxidase) و الكاتاليز (Catalase) و الكربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) و اليورينيز (Urinase) كما أن لها فعل تثبيطى جزئى على أنزيم الكولين استيرير (Choline esterase) .

أما بالنسبة للسمية بالحشرات فهى مثبتة كامن يحتاج لتحويلها لمشقة نشط يتحد مع المرافق الانزيمى (أ) ويتكون فلورو أستيل كو أنزيم (أ) يتكاثف مع الأوكسالوخلات فيتكون فلوروخلات المؤثرة على أنزيم الاكوميو تيز فتتراكم السترات مباشرة . و كما سبق تتراكم السترات بطريق مباشر أو غير

مباشر لتكوين معقد بين الفلورأستيك و الكالسيوم فيحدث نقص بالكالسيوم بالمراكز الحيوية كما بالشكل التالي رقم (٣-٤) :

و لم يعرف مضاد (Anti-dote) جيد للتسمم بالفلورو أسيتات إلا أن المونوأسيتين (Monoacetin) : جليسريل مونو أسيتات قد يفيد بعض الشيء : أما الانقباضات فيمكن معالجتها بالباربيتورات (Barbiturates) .



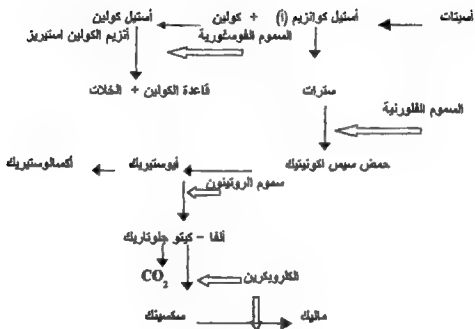
جليسريل مونوأسيتات

و هناك ايضا حاثات بأن الفلورأسيتات تقتل الحشرات (الصرصار الأمريكي) بنفس الميكانيكية وذلك بمعلولية الاعراض الظاهرة كالانقباضات و المتبوعة بالانهيار (Prostration) و تراكم السيرات .

ومن المحتمل أن الفلوراستياميد يقتل الثدييات والحشرات بواسطة تفاعل تحليل مائي مسبق الى فلوراسيتات أى يحدث للفلور أسيتاميد تفاعل تخليق مميت (تحول تمثيلي) (Lethal Synthesis) على ثلاثة خطوات و يؤكد ذلك تراكم السيرات المساحى عقب استخدام الفلورا أسيتاميد مثل ما حدث عقب التسمم بالفلورو أسيتات .

و من نتائج أبحاث السمية أمكن معرفة و تتبع السمية الاختيارية فكانت للصرصار الأمريكي / للفئران = ٤.٠ للفلورو أسيتات ، ٦,٢ للفلور أسيتاميد حيث التحلل المائي للفلوراستياميد الى فلور أسيتات يحدث سريعا فى الصرصار عن الفار وهذا هو السبب فى الاختيارية الأعلى.

و من المحتمل أن الاستبدالات المختلفة لمركب : ن-فلوروأستياميد يتحلل مائيا أيضا لفلورو أسيتات بالرغم من الإحتمال المتردد (Faint possibility) بأن كسر يمكن أن يحدث عند دخول الكو أنزيم (أ) ويتكون الناتج فلورأستيل كوأنزيم (أ) .



شكل رقم (٣-٤) : مكان فعل السموم الفلورونية والفسفورية العضوية
و الروتينونات

و من هنا نسأل : لماذا تظهر الضفدعة غير حساسة للفلوروأستينات طالما المركب يؤدي لتراكم المستيرات أكثر من باقى الثدييات. و لماذا لا تتسمم *D* *ichapetalum cymosum* بالفلوروأستينات الخاصة بها بداخلها ؟ و لماذا يظهر الكبد كميات صغيرة رائدة من المستيرات.

وبالرغم من أن زرنخات الرصاص المتعادلة (Paradoxically) بالضفدعة لا يظهر مثل هذه الزيادة ١٠٠ مللج /كجم فلوروأستينك تؤدي لزيادة المستوى من ١٠٠ - ٩٠٠ ميكروجرام /جم ساعة ؟

و لماذا تجهيزات كبد الحمام (Piacon) و المحتوية على الانزيم المنشط للفلور أستينات والانزيم المكثف لا يحول الفلور أستينات الى فلور سترات ؟ ولماذا تحول الخميرة الفلور أستينات الى أحماض فلور مثل فلور بيوتريك ، فلور هكسانويك أكثر من تحويلها للفلور سترات .

ومن المحتمل أن مثل هذه المركبات تلعب دورا فى التسمم ؟ و مركب آخر له معنوية غير معلومة هو الفلورو أستيو أستينات و الذى ينتج عند المعاملة الدورانية لكبد الفئران (Perfuse) بالفلورو أستينات .

و تخليق الفلور سترات أقل فاعلية عن التخليق الحيوي للمركبات وقد أظهر أنه يحتوى على عدة مكونات وحتى تتم الأجابه على بعض هذه الأسئلة ما زال عنصر الشك من حيث الميكانيكية الدقيقة لفعل الفلور على الأعضاء موجود .

أما فلوريد الصوديوم (Sod-Fluoride) و الذى انتشر استخدامه كثيرا وكطعم (Baits) للآفات إلا أن سميته على النبات (Phytotoxicity) والعوامل الجوية (Weathering) أدت لمنع

استخدامه بالرغم من أن بعض المركبات مثل فلوسيليكات الباريوم ($BaSiF_6$) والصوديوم سيليكو فلوريد (Na_4SiF_6) والصوديوم الومنيوم فلوريد : الكريوليت , (Na_2AlF_6) والتي تلعب دورها البطئ خلال انفواد الفلور تدريجيا (كما بالزرنخات) .

و يؤثر فلوريد الصوديوم على النمو و التطور الجنينى (Embryonic developing) وظهور التشوهات الخلقية (Teratogenesis) فأعراضه بالتدبيات الغير بشرية والانسان و الناتجة عن التسمم بطريق الفم تكون ضعف الناتجة عن التأثير المباشر على القناة المعد معوية (قيئ و اسهال) و الناتجة عن امتصاص الفلوريد بالقناة المعدية و المتوزعة بصفة عامة فى الجسم (تشنجات وانخفاض ضغط الدم و الموت) .

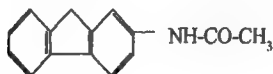
و عموما فالأعراض تتمثل فى سيولة اللعاب (Salivation) و الأم وتقلصات شديدة (convulsions) بالمعدة وقيئ (Vomiting) و إسهال (diarrhea) لحدوث تلف شديد بالأنسجة المخاطية المبطنه للجهاز الهضمى حتى يحدث الموت لفشل فى عملية التنفس لانخفاض حاد بمعدل التنفس والنفض حيث تأثيرها المباشر على عضلة القلب مريبك ومحير كما بالعديد من المثبطات الأخرى (زرنخات - مالونات - فلورأستيات) و التى تسبب زيادة ممتدة فى قوة تقلص وانقباض العضلة .

ومن المحتمل أن الفلوريد يلعب دوره على الاتزيمات كمثبط للفوسفاتيز و ATP-ase وهذا المسار يكون فى حالة زرنخات الرصاص المتعادلة (Paradoxical) و الذى يظهر فعلا فاعلية النظام الفسيولوجى . كذلك يكون الفلوريد معقدات مع الاتزيمات المحتوية على معادن كالماغنسيوم مثل الفوسفاتيز والفوسفوريليز و ATP-ase ، فالفوسفاتيز القلوى غير حساس والعكس مع الفوسفاتيز الحامضى ، كذلك انزيم البيروفوسفاتيز بكرات الدم الحمراء يثبط بدرجة ٩٠% (بواسطة 10^{-5} - 10^{-4} مول) .

كذلك فالانزيمات المحتوية على المعادن كالكالسيوم والحديد مثل انزيم السكسينيك ديهيدروجيز والايونوليز والفوسفوجلوكوميوتيز والسيوكروم اكسيديز والبيرواكسيديز والكاتاليز أما انزيمات اليوريكيز (Uricase) و الكربونيك أنهيدريز والنيترات المختزل فيتأثر قليلا وعليه يمكن القول بان الفلورين يظهر تأثيره وفعله المميت عن طريق التأثير على أى من هذا العدد الكبير من الانزيمات البادئة (Key enzymes) .

لذا فليس من الممكن بدقة تقنين الضرر المؤدى للموت و يجب الأخذ فى الاعتبار بانه ليس للفلوريد فعل على النقل المحورى (Axonic transmission) .

كذلك فمركب ٢-أسيتيل أمينوفلورين يحدث تكون النيوبلاسيا فى الجزء الغذى بمعدة الفئران .



2- acetylamino fluorene

والممكن الفلورينى الآخر ، ن-٧,٢ - فلورينول دايأسيتاميد (N,N-2,7-fluorenyl di acetamide) يمكن استخدامه لشرح تطورات الضمور والهيبريلاسيا والنيوبلاسيا بوضوح بمعدة الفئران وفى بعض الحالات يظهر ادينوكارسينوما بالامعاء .

و تظهر الاعراض المزمنة فى صورة تأثيرات ضارة (Deleterious) على الأسنان والعظام والتي تضعف وتصبح هشة سهلة الكسر كما تخزن بها وزيادة مستواها بها تظهر فى صورة بقع ملونة بالأسنان (Fluorosis) ويفرز الزائد فى البول واللبن مع فقد الشهية وشحوب وصفرة بالوجه .

فى حين تكون الاعراض بالحشرات تتضمن الاثارة الزائدة (Hyper excitability) المتبوعة بثبات أو بلاءة أو ترهل (Torpor) وخمول (Sluggish) ثم هبوط نبضى حتى الموت الذى يحدث خلال ٤-٨ ساعة وهنا يلاحظ موت موضعى حاد (Local necrosis) بالأنسجة الطلائية (الاييسليوم) بالمعى الوسطى (Mid gut severe necrosis in epithelium tissue) فى حين أن الاعراض الهستولوجية تتمثل فى ترسيب موضعى لمحتويات جدر الخلايا من الكالسيوم اللازم لصلايتها فتظهر كبقع بالخلايا الطلائية للمعى و تمثل اقصى استجابة حادة للتركيز الموضعى العالى. كما يحدث تآكل بالانسجة الطلائية للأمعاء كأقصى استجابة فيتحلل السيتوبلازم والنواة (لذا يعالج التسمم باملاح الكالسيوم أو ماء الجير كمادة مضادة للتسمم فتسبب الفلوريد فى صورة فلوريد كالسيوم). فالهيدروكسلة الأنزيمية تحتاج للأكسجين والنيكوتين أمين داي نيوكليوتيد المختزل (NADH) المعتمدة على الهيدروكسلة وهى المسنولة هذا التنشيط فى حين أن النيتروأمينات والنيتروز أميدات ون-ميثيل نيتروز يوريا لا تحتاج لهذا التنشيط وهى تحتاج لتفاعل تنشيطى لأظهار التسرطن حيث تقا عليها الأولى هو الأكلة .

الفصل الثالث

النيتروز أمينات و الأمينات لأروماتية

النيتروز أمينات

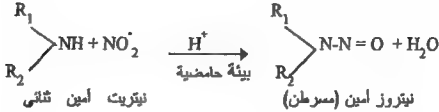
الأمينات الأروماتية

الميثيموجلوينيميا

التسرطن

النيتروزأمينات (Nitrosamines) :

و هي نواتج تفاعل بين الأمينات والنيتريت (nitrite) فى بيئة حامضية حيث يمكن وان تتحول الأمينات المتعاطاة (I ngested) فى الغذاء أو العقاقير المحتوية على أمين و فى وجود النيتريت إلى نيتروز أمين



و النيتروز أمينات مواد مسرطنة أساسا للقناة المعد معوية و هي فى تكوينها اما أن تكون خارجية المنشأ أو داخلية المنشأ (المعدة) . فالخسروات الزامية فى تربة غنية بالنيتريت تحتوى على نترات و التى تقوم الكائنات الحية الدقيقة بتحويلها الى نيتريت .

كذلك تستخدم النترات و النيتريت فى حفظ اللحوم مع الأخذ فى الاعتبار أن عمليات الطهى (cooking) تسمح بتكوين النيتروز أمين ، و فى بعض الأحيان تتواجد النترات فى مياه الشرب .

أما النترات الداخلية المنشأ فيمكنها أن تتحول إلى نيتريت بالبكتيريا الموجودة فى الفم أو الموجودة فى أكثر من منطقة بالقناة المعد معوية . وصيغة النيتريت كمكون عادى (حقيقى) لللعاب و يتكون داخليا بتفاعله مع الامونيا فى الامعاء .

و بعض العقاقير الجلدية تحتوى على مجاميع أمين و التى يمكنها على الاقل أن تنمو بالتفاعل مع النيتريت فى المعدة وتكون مركبات : ن-نيتروز و هي مركبات مسرطنة للمرىء فى المعدة كما فى الجدول التالى رقم (٣-١) .

فمثلا مركب ن-ميثيل-نيترو-ن-نيتروز جواندين تحت
الفران على تكوين القرحة الكيميائية و ميتابلاسيا الامعاء وضمور
مخاطية المعدة.

أما مركب ميثيل نيتروز جواندين و الملوث لمياه الشرب يؤدي لتغيرات
في طبقة المخاطية (I. mucosal) كالتالى :

- أديما والتهابات فى الطلائية
- تغيرات حويصلة فى الغدد (cystic changes).
- فقد فى الطلائية الغدية (glandular Epi. loss) بجانب
هيبوبلاسيا و كارسينوما بدرجات مختلفة .

الأمينات الأروماتية :

تعد الامينات الأروماتية هى المسئولة عن نوعين من التغير السام
الأولهما :

أ- الميثيموجلوبينيميا (Methemoglobinemia) :

ب- التسرطن الخفيف : مثل الامينات الاروماتية وحيدة الخلية (Mono cyclic aromatic amines.) و أكثر الأمينات ذات التأثير المسرطن هى
الامينات الأروماتية ذات الحلقتين أو أكثر فهي تظهر تأثير متخصص
عضوى ، فسرطان المثانة البولية هو أقوى الأنواع المعروفة جدا
لتأثيرها ولكن اختياراتها يكون للكبد أو للصدر (breast).

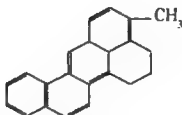
وتعد عملية ن- هيدروكسلة (N- hydroxylation) المتنوعة بعملية
glucuronidation) فى الكبد ، وبعد خروج المادة و إفرازها
بالصفراء فأنها تصل للقولون وهنا ينفصل الارتباط عنها بواسطة
بكتيريا الامعاء .

الفصل الرابع

الهيدروكربونات الأروماتية
عديدة الحلقات

الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات (Aromatic hydrocarbons polycyclic)

توجد كذلك المركبات الأروماتية الهيدروكربونية العديدة الحلقات كمكونات في المواد الغذائية التجارية ، فمركب: ١، ٢، ٥، ٦- داي بنزين انتراسين له تأثيرات سرطانية كذلك المركب : ٢٠- ميثيل كولانثرين .



20- methyl cholanthrene

و تكون أول التغيرات في الشكل الخارجي (المورفولوجية) الملاحظة في اخايد ليركون حيث تتحول الطلائية الى هيربلاسيا وفي بعض الأحيان إلى نسيج مصنف كاذب مع العديد من الانتقاسات الميتوزية .

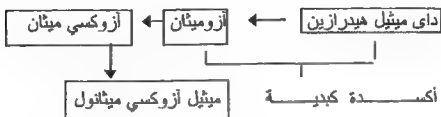
وقد تمتد عمليات تكوين الكارسينوما الى الطبقة المصلية (Serosa) (ويكون انتقال العلة من مكان لآخر (metastases) الى الغدد اللمفية الأصلية .

وبالتفان فان السرطان ينمو في الجزء الغدي من المعدة و الجزء الأمامي منها وقد يتكون بمريئ الانسان المعامل بمركب الميثيل كولانثرين .

أما مركب الداي ميثيل هيدرازين (dimethyl hydrazine) و تركيبات المشتقة مثل ازوكسي ميثان (Azoxy methane) فغالبا ما يستخدم كنموذج في تجارب الأورام القولونية و يحتاج الى عملية تنشيط لأظهار أثره السرطان حيث ينشط في الامعاء أو الكبد ففي الكبد فان نواتج تمثيلها تفرز في الصفراء و تصل الى الامعاء .

والتركيزات القليلة منه تسبب سرطان كبدى ومريئى والتركيزات العالية تسبب ورم قولونى .

ويتأكسد مركب داي ميثيل هيدرازين بالكبد الى أزوميثان والذى يتحول بدوره سريعا الى أزوكسى ميثان كما بالشكل التالي رقم (٣-٥) :



شكل رقم (٣-٥) : الأكسدة الكبدية لمركب داي ميثيل هيدرازين إلى

أزوميثان

أما الهيدروكربونات الأليفاتية الهالوجينية فتظهر أعراض غثيان (Nausea) وفقد الشهية (Anorexia) و قيئ وألم بالبطن وإسهال ونزيف.

وسمية الهيدروكربونات الأليفاتية الهالوجينية تكون فى التتابع التالى :

المركبات الفلورونية < المركبات الكلورونية < المركبات البروميدية < المركبات اليودية .

والتأثيرات الموضعية لا تظهر انها تلعب دور هام فى حث السمية المعوية وهذا ما يظهر فى الاعراض المتشابهة سواء عند تعاطيها بالفم أو المتعاطاء عن غير طريق المرى (parenteral) وغالبا ما تنتهى السمية المعوية الناتجة عن الهيدروكربونات الأليفاتية الهالوجينية بتأثيرات اصابة الكبد .

والتمثيل التشيطى (metabolic activation) هو الآلية المحتملة التي تشارك في حث التنشؤ الورمى : تكوين الاورام الخبيثة(نيوبلاسيا)المعد معوية . فالآلية المتوقعة للسمية المعوية والتسرطن بمركب داي كلوروايثان هي تكوين المستارد الكيريتى وهو نوع من الجزيئات المؤلكلة (alkylating molecules) .

أما المواد الهيدروكربونية المكورة ثنائية الحلقة والمستخدمة مثل الكلوردان و الالدين فانها تظهر سمية معوية مماثلة للهيدروكربونات الالفاتية للكلورونية ، كما بالجدول التالى رقم (٣-٧) .

جدول رقم (٣-٧) : السمية المعوية و الكبدية للهيدروكربونات الالفاتية

الهالوجينية .

Substance	Hepatic	Abdominal Intestinal						Specien
	lesion	Vomiting	Diarrhea	pain	hemorrhage	Congestion	Anorexia	
CH_2Cl	x	x			x	x		Animal Men
CH_2Cl_2	x	x	x	x	x		x	Animal Man
CHCl_3	x	x						animal man
CCl_4	x							animal man
ClCH_2CH_3	x	x			x			animal man
$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	x		x	x	x	x		animal man
$\text{Cl}_2\text{CHCHCl}_2$	x	x	x	x	x	x		animal man
Cl_3CCHCl	x				x		x	animal man
	x	x	x	x				animal man
	(x)	x		x			x	animal man

الفصل الخامس

سموم متنوعة

البيفينولات عديدة الكلور (PCBs) (Poly chlorinated bi phenols):

تستخدم البيفينولات عديدة الكلور فى الصناعة على ما يقرب من أربعون عاما وذلك لما لها من مقاومة لفعل الحرارة كما أنها لا توصل التيار الكهربى وغير مشتعلة ولهذا تستخدم فى المبادلات الحرارية (heat exchangers) وفى صناعة البلاستيكات والبيويات والاصماغ والمواد اللاصقة ولهذا وجدت فى النهاية فى كثير من الانواع الحيوانية نتيجة أخذها وضمها مع الطعام والذي ربما يكون له تأثيرات مختلفة واغلبها أهمية هو التهاب غشاء المعدة المخاطى (gastritis) و تضخمة (Hyper trophic) حيث لوحظت أول مشاهدات هستولوجية كتغيرات قوية (drastic) فى المجموع الخلوى على مستوى مخاطية المعدة ولقد لوحظ ذلك فى الكلاب من النوع (primates) و فى الخنازير ولم تلاحظ فى الارانب والكلاب و الاغنام.

وبتقدم الحالة يتطور ويتفاقم الضرر (aggravated lesion) و يكون هناك تحول كامل أو كلى إلى خلايا مخاطية مع تضخم زائد (hyper trophy) للطلائية الغنية بالمخاط .

التوكسينات (TOXINS) :

وأحسن مثال لذلك هو توكسين فطر الفيوزاريوم (T_2 -Fusarium Toxin) وهو المكون الرئيسى فى المستخلص الكحولى لمزارع فطر *Fusarium poae* وفطر *Fusarium sporotrichioides* هما المسئولان عن السمية الناجمة عن الخبز المصنوع من الحبوب المخزونة تحت ظروف غير جيدة (inadequately) وهو أحد أكثر السموم سمية و تهيجا ويؤدى إلى هيبربلاسيا فى الفئران وفي بعض الأحيان إلى أورام فى القناة المعد معوية.

أما مركب كاراجينان (Carragenan) المستخرج من الحشائش البحرية (Red sea weed) وكذلك مركبات الدكستران (dextran sulfate) وهى

مركبات كبريتية للجلاكتوز عديد السكريد وموجود في مختلف انواع حشائش البحر (sea weed) ويستخدم في منتجات الغذاء وأدوات التجميل (cosmetics) والعقاقير الجلدية (plasma ceutials) واساسا كمواد مثبّنة ومستحلبة .

ولقد استخدم الاول بفرنسا لعلاج قرحة المعدة (peptic ulcer) والذي يفقد لالتهابات و التمسخ أى تحول نسيج لنسيج آخر (ميتابلاسيا) و تنشؤ ورمي (نيوبلاسيا) ، و في تجارب الفئران أدى الى التهاب غشاء القولون المخاطي (colitis) مع خرايج مدفونة (crypt abscesses) وعدم ترشح الخلايا (infiltration by neutrophils) وقرح صغيرة و ضمور في طلائية القولون .

و في الجرعات العالية تتطور الاورام وتتطور القرحة بالأرانب فى القولون مع ورم فى الغشاء المخاطي :سليلة (polyps) و لكن لا توجد آثار لأورام خبيثة .

العقاقير الدوائية

رغم كثافة البحوث والتجارب المطولة والمكثفة التي تجربها شركات الأدوية علي أي دواء جديد تحت الاختبار ، إلا أن بعض هذه الأدوية تظهر آثار جانبية متفاوتة في درجة خطورتها وذلك تبعاً لنوعية تركيبها الكيميائي وطبيعة المرض المستخدمة من أجله

فعلي سبيل المثال العقاقير المستخدمة فى علاج قرح المعدة (H_2 antagonist cimetidine) حيث وجهة الانتباه للعلاج على المدى الطويل بواسطة (H_2 Histamine antagonists) وهما مستقبلين مختلفين رؤيا انهما هامين للأفعال الرئيسية للهستامين و سميا (H_1, H_2) و الذى ربما ينتج تنشؤ ورمي (نيوبلاسيا: Neoplasia) حيث لوحظ تطور بالمرض إلى نيوبلازما (Neoplasma) أى إلى ورم خبيث من أورام حميدة (benign).

ومن المحتمل أن إتحاده مع مجموعة نيترو يعطى نيتروز سيميتدين (Nitros cimetidine) و نيتروز جوانيديين مع تركيبات مشابهه

للتركيبية: ن - ميثيل - ن - نيترو - ن - نيتروز جواندين . حيث وجد أن تعاطي الكلاب لمدة ٣-٥ أسبوع من (Cimetidine) لم يحدث تكوين ميتابلاسيا أو دميلاسيا أو نيوبلاسيا ولكن يزيد الأورام العليا الملاحظة عند التعاطي لفترة طويلة (Long term) .

إضافات الأغذية و ملوثاتها (Food additives & Contaminants) :

إضافات الأغذية مواد تضاف للغذاء لحفظ نوعيته (Q nality) أو لتحسين لونه و رائحته وهى مواد خاملة فسيولوجيا ومع ذلك قد تسبب تأثيرات سامة على القناة المعد معوية و الأكثر أهمية هو احتمالية أن نواتج تمثيلها الهدمي (Degradative metabolites) بواسطة الكائنات الحية الدقيقة بالأمعاء تكون ذات سمية عالية عن المركب الأصلي (Intoxication) فعلى سبيل المثال السيكلامات (Cyclamates) تتحول بواسطة بكتيريا الأمعاء إلى سيكلو هكسيل أمين ويعتقد ويتوقع أنه مادة مسرطنة كما أنها تمتص و تخرج فى البول بدون تغيير.

و تدخل اضافات الأغذية ،جدول رقم (٣-٣) الذى الجسم عن طريق الفم عند حرق الغذاء مما يؤدى لتواجد تركيزات عالية منها فى القناة المعد معوية عن أى أنسجة أخرى وهذه التركيزات تسبب اضرار (lesions) خاصة الحكة (Irritation) والتحول الحيوية سواء بالكائنات الحية الدقيقة أو بخلايا مخاطية القناة المعد معوية نفسها.

وقد يكون منشأ هذه المواد السامة فى الغذاء هى الممثلات الميكروبية أو نواتج انهيارها و المتكونة خلال عملية هدمها (decomposition) أو خلال التخزين الغير جيد .

جدول رقم (٣-٢) : أمثلة للمواد السامة في الأغذية

المادة السامة	الاجورم النشط بها	المصدر	المضو المستهدف
<u>نباتية</u>	جليكوسينولات نيتریت-نترات	كرنب سبانخ	الغدد الدرقية ميثيموجلوبينيميا
<u>حيوانية</u>	ليوبيروتينات نيكروز أمينات	سمك نيكریت و امينات ثانوية	قبي و صداع مسرطنة
<u>تجهيز الغذاء</u>	نواتج تسخين	بروتينات	مسرطنة
<u>ملوثات</u>	بقايا مبيدات	فوسفات عضوية	الجهاز العصبي المركزي
<u>أضافات اغذية</u>	سكرارين هيدوكسي انيسول البينيل	غذاء دهون و زيوت	مسرطن مسرطنة

أما بالنسبة للأغذية المحتة لحدوث تغيرات بحيوانات التجربة مثل التضخم (Enlargement) أو انتفاخ الأعور (cecum distension) كما يحدث في السوربيتول (Sorbitol) و اللاكتوز و اليكتين فهي ليست سامة بنفسها فربما تمتص بالامعاء ببطئ أو لامتص وربما تثبط النشاط الأسموزي أو تسبب قرح .

أما مكونات الغذاء السامة مثل مشتقات الليتروز و المتكونة من النترات المهضومة مع الغذاء فهي مسرطنة لحيوانات التجارب و كذلك الإنسمان . فالنترات مكونات طبيعية في النباتات كالمسبانخ و الحبوب و الراروند (rhubarb) كما أنها قد تضاف للغذاء كما سبق كمادة لها تأثير

مضاد للبكتيريا في نفس الوقت تتكون من بكتيريا الفترات المختلفة ففى الكبد البشرى .

فاكثر من ١٠٠ مركب من النيتروز أمينات والنيتروز أميدات اختبرت على الفئران وكانت أغلبها مسرطنة حيث تأثرت أعضاء القناة المعد معوية السفلى خاصة بالنيتروز أميدات فى حين أثرت النيتروز أمينات أوليا على المريء و البلعوم .

أما التوكسينات النباتية (Phyto toxins) ذات المنشأ الخضرى فكانت مسرطنة معمليا و لكن أستجابتها (relevance) للإنسان لم يتضح اثباتها بعد ، فالعديد من الهيدرازينات مسرطنة و مطفرة (Mutagene) . والكميات الكبيرة منها الموجودة فى عيش الغراب (المشروم) كذلك الفلافونويد النباتية (Flavonoids) مثل اليورسيتين (Uercetin) الموجودة بالقهوة و الشاي (Kacmpferol) و كلاهما لها تأثير سام وراثيا للإنسان وكما سبق فالسيكلامات تتحول بفعل البكتريا الي سيكلو هكسيل أمين وهو نفس الحال مع السكرين ، جدول رقم (٣-٤) .

أما بالنسبة للبييدات الأطعمة الحمية (dietary) فهناك أشتراك بينها وبين موقع الورم وغالبا ما يكون على القولون وربما تكون الدهون الغزيرة (Ranicia) هى المكونة للعامل المسبب أما الأحماض الدهنية الغير مشبعة و الكوليمترول فتتأكسد بسرعة بطرق مختلفة للتخضير و ربما تسبب تشوهات بادنة (initiators) أو متطورة (promoters) . والأكثر من ذلك فالهيدرو بيرواكسيدات تعطي شقوق أكسجين و التسى بدورها تكون مطفرات (Mutagens) و مسرطنات (Carcinogenesis) ، ويفترض ان الليبيدات تسبب تطور سرطان القولون بالطرق المختلفة التالية :

• زيادة فى تركيزات الأحماض المرارية الثانوية (ليس فى الانسان)

• تغيرات فى الكائنات الحية الدقيقة بالامعاء

• تأثيرها على العقاقير و الممثلةات

جدول رقم (٣-٤) : مآل بعض أضافات الأغذية في القناة الهضمية :

اضافة الغذاء	تغيرات بالقناة المعد معوية
سكارين الصوديوم	لايغير الامتصاص و الافراز خلال البول ربما يسبب تغير في الكائنات الحية الدقيقة
هكسا ميثايلين تترامين	تنتشر في الاثني عشر وتكون الفورمالدهيد والامونيا وارتباطات للفورمالدهيد مع البروتينات
كلارجينان	تتهار في الامعاء الدقيقة جزئيا ونواتج انهيارها تكون قرح
نيترات	تدخل دورة المعدة-اللعاب ثم تختزل بيكتريا الامعاء الى نترات
استرات البوليجليسرول	تتحلل مانيا في الامعاء الدقيقة وتكون أحماض دهنية تمتص
سوربيتول	يمتص ببطن في الاثني عشر بالانتشار السلبي ويتفاعل مع الكائنات الحية الدقيقة فتنتج مواد نشطة وغزوات

والجدول التالي يوضح بعض الأمثلة لأضافات الأغذية بأصلها المختلفة تبعاً للوظيفة المستخدمة من أجلها وتأثيراتها المتوقعة على حيوانات التجارب ، جدول رقم (٣-٥):

جدول رقم (٩) : أمثلة لأضافات الأغذية و تأثيراتها المتوقعة

<i>Presumed effect</i>	<i>food additive</i>	<i>Class</i>
carcinogenic to liver (mouse)	Butylated hydroxy toluene	١- مواد مانعة للتأكسد
carcinogenic to stomach (rat)	(butylated hydroxy anisole)	: (antioxidants)
carcinogenic	(alkyl gallates)	٢- مواد مضادة للبكتيريا
allergy	(benzoic acid)	: antibacterial agents
carcinogenic	(nitros amines)	٣- مواد ملونة :
hypertension	(sodium chloride)	: coloring agents
thyroid carcinogen	(erythrosin)	٤- مواد محلية :
colic distension	(caramel colorants)	: sweeteners
allergy	(azo dyes)	٥- مبيدات لطرية :
carcinogenic to bladder	(saccharin)	: fungicides
carcinogenic to bladder	(cyclamates)	٦- مواد نكهة :
carcinogenic to bladder	(o-phenyl phenol)	: flavor enhancer
chinese restaurant syndrome	(mono sodium glutamate)	

أما بالنسبة للمواد الغذائية المطبوخة فلن حرارة الطهي تسبب تفاعلات تكون نتيجتها تحلل حرارى (pyrolysis) فتتكون نواتج حرارية عالية التعقيد لها درجات سمية و مطفرة خاصة الهيدروكربونات الاروماتية عديدة الحلقات و المتكونة خاصة عند الشواء (fried roasted or grilled).

أما الغذاء المدخن (smoked) و المشوى (roasted) و عملية تحميص القهوة تعد مصادر أساسية للهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات .

وعليه يرجع التطفر في حالة الأطعمة المطهنة جيدا (well cooked) الى التحلل الحرارى للأحماض الامنية و البروتينات ونواتج الانهيار للأحماض الامنية(فالتربتوفان يودى لتأثير مطفر بعد التحلل الحرارى) و السكريات (كرملة السكر) ربما تحتوى على كبيرة من حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) كعامل متلف (DNA - damaging factor) .

أما التحلل الحرارى للبيدات فيعطى مكونات مختلفة لها تركيبات لم يتعرف عليها تماما لأن ولها تأثيرات مسرطنة .

العقاقير الطبية :

معظم العقاقير المتعاطاة بالفم تسبب تفاعل عكسي (adverse reaction) أو تأثير جانبي (side effect) أو تأثير سام (toxic effect) خاصة على القناة المعد معوية تتراوح بين المتوسط والشديد مثل التهاب الغشاء المخاطي للقولون (colitis) و الاغشية الكاذبة (Pseudo membranous) و بعضها يسبب قرحة (ulcer) و تآكل (erosions) و قرحة معدية (peptic ulcer) .

فحمض الأسيتل ساليسيليك يسبب ديسيلاسيا لحوالى ٦% من المرض تقريبا فيبدأ بادماء للقناة المعد معوية عند تركيزات ٥٠ مللج / يوم حيث يقسم المجموع بالنسبة لأعراضه الى مجموعة بها ادماء ومجموعة بدون ادماء . أما الجرعات العادية للعلاج فتقود الى ضغط فى الدم بنسبة ٣ - ١٥ ملل / يوم فى محفظة الامعاء و الاستخدام المزمّن تلاحظ علاقة ارتباط بينة و بين زيادة النزيف بالقناة المعد معوية وتقرحات بالاثنى عشر (التقرح هو فقد فى الانسجة السطحية للعضو)

نتيجة موت موضعي فيها (تتركز) و الذى يعزى الى التأثير المدمر لها (destruction) فالتقرحات أكثر شيوعا وأكثر أهمية من حيث ضررها الالتهابي . والتقرحات والتي لا تنفذ أو تصل إلى الطبقة العضلية المخاطية تسمى بالتآكل (Erosions) وأغلب التقرحات تكون بالمعدة .

و بالإنسان فإن التقرح المعدي غالبا ما يتطور و يصل لقرب العضلة العاصرة البوابية (pyloric sphincter) والتقرحات فى الاثنى عشر غالبا ما تكون موضعية مع حدود واضحة . وغالبا ما تتطور القرحة المعدية (peptic ulcer) نتيجة الأنتاج الزائد للعصير المعدي وتشمل نزيف وتقيؤ (performance) واختناق (obstruction) .

والعقاقير المسببة للتقرحات غالبا ما تتضمن المواد المسببة للتهيج المباشر والتهاب المخاطية و الهيبوكسيا (نقص الأكسجين) والعقاقير الغيرأستيررويدية المضادة للالتهاب (NSAID,S) و المميزة تأثيرها بغياب الخلايا الملتهبة،أهم مايميز قرحة الساليسيلات هو وجود مجموعة الكربوكسيل الغير ماستره .

أما المرض بالروماتيزم (rheumatoid) المزمن و المتعاطلين للأسبرين فيظهر فى حوالى ٥٠ ٪ من المرضى تآكل معدى و ٢٠ ٪ حالات قرح معدية . و حدوث القرحة المعدية بتجهيزه الاسبرين وآلية تكوينه لم تتضح بعد بالكامل ولكن التأثير الواضح هو اضطراب بالمخاطية وتتدفق البروتونات للخلايا و يتبع ذلك نزيف.

كما أن الأسبرين ،والعقار المضاد للالتهاب (NSAIDs) فتؤدى لتثبط تخليق البروستاجلاندين كما أن تطور القرحة المعدية يساهم فى هذه العملية ويقود التثبط الى انقباض الاوعية الدموية وزيادة الاقتران المعدى كذلك زيادة فى هشاشة (fragility) الشعبات الدقيقة وزيادة تحلل الفبرين (fibrinolysis) ويمتد وقت النزيف. كذلك يساعد قرص الاسبرين على تثبط تخليق الجليكوبروتينات المخاطية. وتزيد الكحولات التأثير الضار بالانسان والفئران .

أما مركب أيوبورونيل (Ibuprofen) فله تأثيرات عكسية قليلة عند القناة المعد معوية. تأثيراته على المعدة شراوح بين ١٠ - ٣٣% من المرضى في حين مركب فيتوقع أن له تأثيرات سامة على المعدة في ٢٠ - ٤٢% من المرضى في حين مركب أما مركب ديكوفيناك (diclofenac) فتظهر تأثيراته على نسبة تراوح بين ١٣ - ٢٠% من المرضى.

أما مركب بينوكسا روفين (Benoxapofen) و المسحوب من السوق فله تأثيرات خطيرة على الكبد والقناة المعد معوية و الجند و الاظافر.

أما مركب أسيتامينوفين (بارا-أسيتامول (Acetaminophens) فله تأثير مانع للحمى (antipyretic) و له صدمات ممكنة لشلل وتثبيته الجانبية قليلة بالرغم من أنه مرر للقناة المعد معوية كما يسبب نزيف (hemorrhage) ومثبط متوط لتخليق البروستاجلندين و له تأثير مقل أو مخفض للتقرحات المعدة الناتجة للأسبرين في الكلاب.

المواد الآكلة (crosives) :

فهى مواد ذات تأثير موضعي فتتأثر بها مع الطعام يؤدي تغيري وأسم بالبطن و إسهال دموم وهستولوجيا يضرر موكوت موضعى (تتكزز) لأنسجة القناة المعد معوية خاصة في المعدة و الحزء الأريب من الأمعاء الدقيقة مع تكسر في الهيموجلوبين و هو ما يسبب اللون الغامق في البراز (stools). والمواد القلوية تكلف العنصر أوليا بالتحليل المائي الناتج شى الأنسجة فتظهر جيلاتينية بعض الشئ.

المواد المنظفة (Detergents) :

فتخفف القئى مثل البولى فوسفات في مساحيق الغسيل و أخذها مع الطعام أو مع البورات يسبب الغثايز (gasson) والقيء و وأسم لثايز و إسهال.

تأثيرها في زيادة الوزن يكون تأثيرها على الطلائية الساجية في الجسم تأثيرها حصرية التداوى ، فالتعاوى بالقلم بتبعة الاحتمال (hypoxemia) وبتأثير الجوع يظهر السموت الموضوعى (التدريج) ، فالأورسالايدود: وهو أكثر مجموعة الادهيذات مسمية . فحالاته المخطئة تكون موجودة بصور: بولمر وحيد (monomer) أو في الأكثر مسمية أما التسموت المزدوجة فسميتها تكون عند التركيزات العالية . ويتضمن تأثيره عدة خطوات متتابعة تشمل الاضافة لمجموعة الكربونيل ثم خطوة التكتيف وهو ما يؤدي لتكون قطرة امثيلين من المجاميع الوظيفية المميزة في البروتين .

التأثيرات السمية:

رسمي مواد اليكتروفيلى لها صفات مؤكلة و لها تأثير موكف (cytostatic) وتأثير سام على الخلايا (Cytotoxic) و تعد حلقة (oxirane) في الايبوكسيدات عالية النشاط وتتفاعل بالاضافة مع حمض الهيدروكسوليك وانماء بالكفاءة التمدد معوية فتكون النتيجة تكوين الايكثوروسين والجليكول على الترتيب.

فالتدبير من الايبوكسيدات تكفل الذاعل في بيئة حامضة كبيئة المعدة وهذه التفاعلات يمكن اعتبارها كعمليات ازالة السموم (detoxication) إذ هناك فرق ضئيل بين السمية الحادة والمزمنة للأيبوكسيدات وعموما تتلخص أعراض التسمم بها في: غثيان وقيء وإسهال ونقص في الوزن مع فقد في الخلايا وتسطح المخاطية (bleatening) وقد نى الوظيفة المعوية ونقص في معدل امتصاص الماء (اعادة الامتصاص) وتكون نتيجة ذلك إسهال كذلك شريكات التعتين وداى ايثول سلفيد أيضا مواد مؤكلة ونظرا لطبعها المؤكلة فإنها تقسم كمادة مسرطنة (خاصة الايبوكسيدات) .

مبيدات الحشرات (Cholin esterase inhibitors):

من المركبات الفوسفورية الحسوية (كالباراكسون) و الذى يرتبط بالانزيم يرتبط (تثبيط) حشرى منها من خلال عملية فسفرة

حمض السرين بالمركز النشط بالانزيم و هو ما يسؤدى لستراكم مادة الاستيل كولين فتظهر تأثيرها السام .

أما المركبات الكارباماتية العضوية فتترتبط (تنشط) ارتباطا عكسيا فيتراكم الاستيل كولين مؤدية لأعراض سامة أو القنساء المعد معوية وتظهر الأعراض في صورة : غثيان و ابيضاض فى لون الجلد و قيئ و تشنج معوى (Initial-cramps) و تبرز (defecation) مع حدوث إسهال .

وزيادة فى نغمة و تضاعف الانقباضات و نشاط موجاتى (peristaltic) لكل من المعدة و الامعاء و هو ما يزيد الافرازات و هذه الظاهرة تظهر نفسها كنوبات (bouts) فى ألم البطن و هي الآلية المركزية المفروض أنها المسببة للغثيان و القيئ .

المعادن (Metals) :

بعض هذه المعادن يكون وجودها ضرورى لوظائف أساسية لأنسجة الأعضاء الا أنها يمكن أن تسبب تفاعلات سامة إذا ما أخذت مع الطعام بكمية كبيرة .

والتسمم المعد معوى المعدنى غالبا ما يتميز بكونه حاد وغالبا ما تختفى الأعراض بعد فترة قصيرة و الجرعة السامة غالبا ما تكون عالية جدا عن الكمية المأخوذة مع الطعام . والأعراض أساسا تكون غير متخصصة و قلما تصاحب بتحورات بيوكيميائية فى الامعاء .

أما التسمم المزمن المعدنى فيتميز بظهور أعراض (صفات) متأخرة فى الظهور وهو ما يعنى بأن الأعراض لا تظهر إلا بعد فترة متأخرة (التسمم بالرصاص) حيث يستمر فى الجهاز العصبى المركزى لسنوات حتى يظهر الأعراض .

و يعتمد التأثير العكسى للمعادن على مكان التعريض فأخذها مع الطعام أو الاستنشاق وملامسة الجلد هى طرق الدخول (التخلل) الرئيسية و غالبا ما تحدث التأثيرات السامة على القناة المعد معوية فى الحالات الغير عادية مثل تعاطى على عقاقير محتوية على معادن أو عقب جرعة

و يعتمد التأثير العكسي للمعادن على مكان التعرض فأخذها مع الطعام أو الاستنشاق أو ملامسة الجلد هي طرق الدخول (التخلل) الرئيسية وغالباً ما تحدث التأثيرات السامة على القناة المعد معوية في الحالات الغير عادية مثل تعاطي عقاقير محتوية على معادن أو عقب جرعة زائدة من الأمدادات (Supplements) المعدنية للوقاية (prophylaxis) كذلك التلوث البيئي بالبعثات الصناعية وعادم السيارات وأحترق الوقود كذلك العقاقير الطبية المستخدمة في إزالة الحموضة (Antiacids) مثل هيدروكسيد الألمونيوم .

أما أملاحها مثل كبريتات النحاس والزنك والمستخدم لحد عملية القيئ فيجسب الذكر بأن النحاس رغم كونه معدن مهم و ضروري للجسم وهو في نفس الوقت لة سمية ضعيفة ولكن يمكن وأن ينتج تسمم حاد شديد خاصة باملاحه . ويشير لون القيء الأخضر المزرق للتسمم بالنحاس.

كذلك فاستخدام كربونات الليثيوم كعلاج لمرض الكابة (Manic depressive) فيصاحب ذلك في بعض الأحيان اضطراب معد معوي خفيف . كذلك فالزئبق يؤدي لتسمم عنيف.

أما كبريتات الحديد والمتعاطاه لمنع الانيميا وكبريتات الزنك للجروح و-- (Superficial anorectal disorders) فتركيزاتها العادية لا تقود لأي تأثيرات جانبية ولكن أخذ جرعة زائدة ربما يسبب اضطراب معوي . أما تحضيرات الحديد فسي عقاقير الحديد الخاصة بالانيميا خاصة مع الأمهات فإن التسمم بالحديد يظهر بالأطفال الرضع . وزيادة جرعة الحديد فتسبب تهيج في مخاطية المعدة و قيئ وإسهال مدمم كما أنها تسبب الحث على إصابة القناة المعد معوية بالعدوى حيث أن الحديد هام لنمو معظم الكائنات الحية الدقيقة وعالية فأخذ كميات كبيرة من الحديد مع الطعام ربما ينبة نمو المسببات المرضية للبكتريا (pathogenic bacteria) كما أنه يترسب في الأوعية الدموية المحيطة .

ومن المناقشة السابقة نجد أن الاعراض تختلف من فقد الشهية والغثيان والم بالبطن وتقرح وموت موضعي . أماكن بالقناة المعد معوية أما الاعراض مثل فقد الشهية والغثيان والقيئ تتطور في فترة قصيرة عقب التعاطي للمواد السامة .

وطريقة الفعل المتخصصة لا تزال غير واضحة لأن فتلون البراز أو القيئ يشير لوجود معدن في البراز الأسود أو الاسهال المنمسم والذي يعزى للمعادن الأكلة (Croositive metal) والمسيبة لتروح في القناة المعد معوية بجدول رقم :

و يعتمد التأثير العكسي للمعادن على مكان التعرض فأخذها مع الطعام أو الاستنشاق أو ملامسة الجلد هي طرق الدخول (التخلل) الرئيسية وغالبا ما تحدث التأثيرات السامة على القلاء المعد معوية في الحالات الغير عادية مثل تعاطي عقاقير محتوية على معادن أو عقب جرعة زائدة من الأمدادات (Supplements) (المعدنية الوقائية (prophylaxis) كذلك التلوث البيئي بأنواعها الصناعية وعادم السيارات وأحترق الوقود كذلك العقاقير الطبية المستخدمة في إزالة الحموضة (Antiacids) مثل هيدروكسيد الألومنيوم .

أما أملاحها مثل كبريتات النحاس والزنك والمستخدمة لحث عملية التئيم فيجب الذكر بأن النحاس رغم كونه معدن مهم و ضروري للجسم وهو في نفس الوقت له سمية ضعيفة ولكن يمكن وأن ينتج تسمم حاد شديد خاصة بأملاحه . ويشير لون القيء الأخضر المزرق للتسمم بالنحاس.

كذلك فاستخدام كربونات الليثيوم كعلاج لمرض الكآبة (Manic depressive) فيصاحب ذلك في بعض الأحيان اضطراب معد معوي خفيف . كذلك فالزئبق يؤدي لتسمم عنيف.

أما كبريتات الحديد والمتعاطاه لمنع الانيميا وكبريتات الزنك للجروح فتركيزاتها العادية لا تقود لأي تأثيرات جانبية ولكن أخذ جرعة زائدة ربما يسبب اضطراب معوي . أما تحضيرات الحديد فسي عقاقير الحديد الخاصة بالانيميا خاصة مع الأمهات فإن التسمم بالحديد يظهر بالأطفال الرضع . وزيادة جرعة الحديد فتسبب تهيج في مخاطية المعدة وقيء وإسهال مدمم كما أنها تسبب الحث على إصابة القلاء المعد معوية بالعدوى حيث أن الحديد هام لنمو معظم الكائنات الحية الدقيقة وعليه فأخذ كميات كبيرة من الحديد مع الطعام ربما ينبه نمو المسببات المرضية للبكتيريا (pathogenic bacteria) كما أنه يترسب في الأوعية للنموية المحيطة .

ومن المناقشة السابقة نجد أن الاعراض تختلف من فقد للشهية والغثيان والم بالبطن وإفراغ وموت موضعي . لأماكن بالقلاء المعد معوية أما الاعراض مثل فقد الشهية والغثيان والقيء تتطور في فترة قصيرة عقب التعاطي للمواد السامة .

وطريقة الفعل المتخصصة لا تزال غير واضحة لأن غثولن البراز أو القيء ويشير لوجود معدن في البراز الأسود أو الاسهال المدمم والذي يعزى للمعادن الأكلة (Crooosive metal) والمسمية لقروح في القلاء المعد معوية بجداول رقم (٣-٦) .

مع اضطرابات بالقناة المعد معوية مثل زيادة الدهون في البراز (Steatorrhea) وهذا ناتج لعدم الكفاءة نشاط أنزيم الليباز (Lipase) خاصة مع مرضى البنكرياس الغير كفىء .

أما الكالسيوم فيثبط بعض الأنزيمات و في الإنسان يثبط امتصاص الكالسيوم . أما الألومنيوم خاصة في العقاقير المضادة للحموضة فينتج تغيرات أيضية مثل نقص الفوسفات (Hypophosphatemia) كما يرسب الفوسفات في الأمعاء ويمنع امتصاص الفوسفور .

جدول رقم (٦-٣) : أعراض التسمم المعد معوي بالمعادن :

Symptoms	الأعراض	(Metals)	المعدن
Loss of appetite, nausea, vomiting abdominal pain	فقد في الشهية و غثيان وقيء والم بالبطن	most metals	معظم المعادن
diarrhea	إسهال	Au , Ba , Cd , F,Hg ,Li ,Na , Sb , Sn , Th , Zn	
constipation	إمساك	Ca , P , Pb	
malabsorption	امتصاص غير طبيعي	Al , Au , Be , Ca , Cd , Fe , Mg , Pb , Zn	
gastro intestinal ulceration , necrosis (تقرح)	تقرح بالقناة الهضمية وموت موضعي (متركز)	Ba , Bi , Cr , Fe , Hg , Na , Sb , Zn	
gastro intestinal infections	عدوى بالقناة الهضمية	Au , Bi , Fe , Th	

أما من الناحية الهستولوجية فإن الضرر يختلف من تقرحات عكسية و موت موضعي للخلايا و ترسب رصاص في الأنوية كذلك ثقب (Perforation) في جدر الأمعاء ويحدث في نفس المساحة المتعرضة بقوة لأحماض قوية ولكن الضرر يكون أكثر من سطح معضمور الخملات كاستجابة لمخاطية الأمعاء للمعادن . أما الرصاص فالكميات الكبيرة منه تسبب فقد الشهية (Anorexia) وإسهال وإمساك (constipation) و مغص قولولسي (Colic) و أنيميا .

أما الكالسيوم فيسبب أمراض طفيفة ، فيلعب دور هام في ضيق الأمعاء(Obstruction . خاصة في الأطفال حديثي الولادة كما يستخدم لمنع كساح المواليد مواليد الشهر الأول بعد الولادة (neonatal rickets) . أما الكالسيوم المحتوى على مواد حث الحموضة فتشارك

الباب الرابع

دينامكية السموم والملوثات البيئية
خلال
الكبد وأستجابته لها

مقدمة

عرفت إصابة الكبد بالسموم منذ عام ١٨٩٠ و أهتموا بالآليات الترسيب الكبدى للسموم عقب التعرض لها (كالفوسفور الأصفر) و الخمول الكبدى(بالتعرض للزرنىخ و رابع كلوريد الكربون و الكلوروفورم).

حيث يصل الإمداد الدموى الأساسى و ما يحمله من مواد غذائية و جزيئات سامة ثم امتصاصها من المناطق المختلفة للجهاز الهضمى خاصة القناة المعد معوية (Gastrointestinal duct) عن طريق الوريد البابى الكبدى السى الكبد بموقعه التمزجى و الذى يعد مرحلة وسيطة بين الجهاز الهضمى والدورة الدموية العامة ومن هذا الموقع المتفرّد يمكنه أداء الدور الفعال فى التخلص من السموم وطرحها (Elimination) سواء من خلال تمثيلها بواسطة التفاعلات الأولية (Primary reactions) لجزيئات أكثر قطبية يتم إخراجها من خلال إحدى المسارات التالية :

- يتم إخراجها مباشرة من الجسم
- تتطلق من الدورة الدموية للكلى فتطرحها خارج الجسم عن طريق البول (حيث يلعب الكبد دورا ثانويا بالنسبة للكلى فى عملية الإخراج)
- تتطلق منه فى دورات متتابعة للدورة وهنا يمكن أزالته بالافراز

الصفراوى

- يقوم بتمثيلها من خلال التفاعلات الثانويه (Secondary reactions) حيث ترتبط خلالها جزيئات السموم بنواتج داخلية المنشأ مما يسهل عليها وسيلة نقلها وطرحها خارج الجسم وهو ما سيناقتش تفصيلها فيما بعد .
- بالإضافة لإخراج المركبات خاصة العضوية الغير ذاتية يعاد

امتصاصها مرة أخرى وتدخل الدورة الكبدية (Eterohepatic cycle) مثلها
مثل أحماض الصفراء وبعض الهرمونات وهنا يطول بقاءها بالجسم و لهذا
يفضل إيقاف هذه الدورة ليتسنى سرعة التخلص منها وهو ما يحدث عند
التسمم بمركبات الزئبق العضوية مثل ميثيل الزئبق حيث يتم إدخال مادة
(Polythial resin) للقناة الهضمية فترتبط بميثيل الزئبق وتمنع إعادة امتصاصه
فيرتفع تركيزه في الكبد الى ٥٠ ضعف تركيزه بالبلازما لسرعة ارتباطه بها
بمجرد أفراد للصفراء وأنه إما أن يعاد امتصاصه من الأمعاء ويعاد للكبد
بالدورة الكبدية الداخلية ويفرز بالبراز ، وعند إصابة الكبد تنخفض قدرته
على الإخراج .

يزن الكبد بالشخص البالغ ١٢٠٠ - ١٥٠٠ جرام و ينقسم لفصين (lobes) بواسطة أخدود (groove) ويحاط الكبد بكبسولة من النسيج الضام تسمى بكبسولة جيلسون (Glisson's Capsule) وموظف مع الغشاء المصلي الشفاف المبطن للتجويف البطنى :الصفاق (peritoncum). و (hilum : porto) الكبدية تم تعريفها جيدا فتوضح أين توجد الأوعية الدموية وقنوات الصفراء و تدخل أحبال النسيج الضام للكبد فى منطقة (hilar) ولكن أيضا من الكبسولة و تتشعب بدون نظام وفى النهاية تكون قلب اللحمية المحيطة لفصيصات الكبد الهرمية المنتظمة والشريان الكبدى والوريد البابى والأوعية اللمفية وقنيات الصفراء تتبع نفس المسلك والأسلوب فى التفرعات.

١- الأسلوب التشريحي لفص الكبد (الوحدة الوظيفية)

١-١- ريدع الأسلوب الكلاسيكى العلمى لتمثيل العلاقة بين خلية الكبد والأوعية الدموية التى تمدها بالدم والنظام المرارى لها هو دراسة شكل فصص الكبد السداسى كوحدة وظيفية (Function unite) حيث تحاط كل وحدة بحاجز وفراغ كيرنان (Kiernan) بنسيج ضام تترتب عليه عدة فصوص حول فراغ كيرنان بينما الفصوص المتاخمة تفصل بحاجز كيرنان والمحتوى على أصغر ثغرات للشرايين والأوردة من فراغ كيرنان و أصغر قنيات للصفراء والأوعية اللمفية والتى تبدأ عند النهاية العمياء فى الحاجز .

حيث يتوسط الفص الوريد الكبدى الطرفى (Terminal Hepatic Veinule) : حيث تترتب الخلايا الكبدية بنظام شعاعى (Cenytii lobulailty) فى شرائط أو أحبال بسمك خليتين حول النهاية الطرفية للوريد الكبدى الطرفى والمعرضة للدم من الوريد البابى (Portal vein) والشريان الكبدى (hepatic artery) والمتدفق من خلال الفراغات الموصلة الداخلية عن طريق التجاويف الداخلية الكبدية (H. sinusoids) .

١-٢- فجدران هذه التجاويف ذات نفاذية للجزيئات الكبيرة نسبيا ليتم اخذ بعض الاثيونات بواسطة البروتينات الناقلة، أما المركبات الغير أيونية فآلية نقلها غير مفهومة لأن بالضبط ، أما المواد المذابة فمن الممكن انتقالها من خلايا الكبد للصفراء أو الدم من خلال عمليات نقل نشط وسلبى . أما السموم ذات الطبيعة الليبيدية ففرصة نقلها ضعيفة جدا حيث يتم تمثيلها أولا لمركبات

أكثر قطبية بالتفاعلات الأولية ثم يتم اقترانها ببعض المكونات الحيوية بالجسم (التفاعلات الثانوية) ليسهل اخراجها من الجسم .

١-٣- ويلاحظ أن شرائط الخلايا البرانشيمية تترتب في شكل خلايا كبدية عديدة الأضلاع (Polygonal hepatocytes) مثبتة بجوار بعضها ولها عمر يناهز تقريبا ١٥٠ يوم في حيوانات التجارب . وللخلية الكبدية تماسات هامة بأسطحها الثلاث الجانبية : واحد مع الجيب الدموي (Sinusoids) والثاني مع قنيات الصفراء والمسئول عن الانتقال الصفراوي (Bilidry transport) والآخر مع الخلايا الكبدية الأخرى .

١-٤- ونواة الخلية الكبدية كبيرة مستديرة وتحتوى على واحد أو اثنين من النويات البارزة تتطور (polyploidy) مع تقدم العمر . وتتمركز الميتوكوندريا أو الميتوبلازم أو أنزيمات الميتوكوندريا والمتضمنة في السلسلة التنفسية والشفرة التأكسدية وأكسدة الأحماض الدهنية وتخليق البروتين وأماكن هامة في دورة حمض الستريك كما تلعب دورها في التحكم فى اتزان الأيونى وتمثيل الماء .

١-٥- أما الريبوسومات فربما لا تتصل أو تشارك مع الأندوبلازم الشبكي والذي له مظهر رقائقى (lamellar profile) ولكنها تدخل فى تخليق البروتين خاصة الألبومين كما أنها تخلق أنزيمات جلوكوز -٦- فوسفاتيز ودمج الجليسيريدات الثلاثية والبروتينات إلى ليبوبروتينات والتي تفرز خارج الخلايا (exocytosis) .

أما الأندوبلازم الشبكي الخشن (Rough Endoplasmic Reticulum : RER) فيلعب دوره فى تكوين الجليكوجين (Glycogenesis) أما الأندوبلازم الشبكي الناعم (Smooth Endoplasmic Reticulum : SER) والذي لا يحتوى على ريبوسومات متصلة به فتكون تراكيب أنبوبية وعائية . ويتضمن الأندوبلازم الشبكي الخشن عمليات تمثيل البروتين والسكريات والليبيدات و التحول الحيوى للمواد الغذائية من خلال عملية الأكسدة والاختزال والتحلل المائى أو الارتباط (الاقتران) مع مركبات حيوية لتسهيل خروجها من الجسم وخلال هذه التفاعلات تتحول المواد الليبوفيلية (المحبة للدهون) الى مواد هيدروفيلية (محبة للماء) و وظيفة الرئيسية هى هدم الأمتريدات وتمثيل الكوليسترول

والبيلروبين والليبيدات الذائبة والفيتامينات والأحماض الدهنية والجليكوجين المختزل .

أما الأندوبلازم الشبكي الناعم فيحتوى على أنزيمات السيوكروم ب-٤٠٠ نظام (مونو اكسجينيز) والمعتمد على السيوكروم ب-٤٥٠ أو الفلفين أدينين داي نيوكليوتيد المحتوى ايضا على أنزيم المونواكسجينيز بدرجة أكثر من الأندوبلازم الشبكي الخشن. ويلاحظ أن بعض الأنزيمات تحس المواد الغريبة لاعطاء زيادة فى تزايد الشبكة الأندوبلازمية الناعمة وهذه العملية عكسية فبعد ازالة الحث فان كمية الأندوبلازم الشبكي الناعمة تعود لمستواها العادى .

٦-١- ويوجد عند محيط الفص الكبدى الفراغ البابى (Perial Space : Ps) والمحتوى على تفرعات من الوريد البابى (Portal vein) وشريين كبدى (H. arteriole) وقناة الصفراء (Bile duct) ليمدوا قطاع (Secter) من الفص الكبدى :الجيب الكبدى:الأسنة (Liver acini) بالدم شكل رقم (٤-١) : ولا يوجد اتصال طبيعى بين أسنتين وخلايا الأسنة منحنية (Sinusoidal) لتتلامس خلايا أشعة اخرى وبهذا الاتصال المكثف لخلايا الأسنة تكون امتداد يتصل بأوعيتها الامامية .

وتظهر بالأسنة ثلاثة مناطق دائرية (١،٢،٣) وإعتادا على بعدهم عن الفرع الوعائى الطرفى الذى يمدهم بالدم يختلف نشاطهم التمثيلسى ، فشط انزيمات التنفس عالى بالمنطقة (١) والقريبة من الوعاء المصدر الطرفى أما المنطقة (٢) فغنية بالأنزيمات والمعتمدة فى عملها على نيكوتين أميد داي نيكليوتيد المختزل ($NADPH_2$)

٧-١- أما الليسوسومات (Lysosomes) وجسم جولجى (Golgi apparatus) فتتمركز بين النواة وقنوات الصفراء وتعد الليسوسومات كمنظفات فى الخلية الكبدية وتحتوى على عديد من الأنزيمات المحللة مائيا وتلعب دورها فى عمليات الجزئيات الكبيرة والتمثيل للمركبات داخلية المنشأ وخارجية المنشأ وتراكم المواد الغير المهضومة .

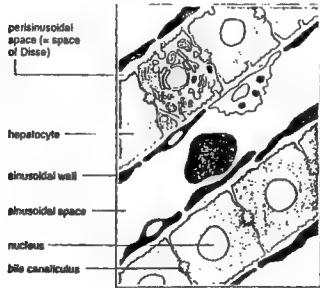
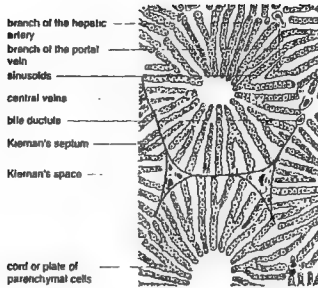
وربما تحتوي على بقايا مهضومة مثل الفريتين (Ferritin) واللييوفيوستين (Lipofuscin) وصبغات الصفراء والنحاس ١-٨- أما جسم جولجي فيحتوي على بعض الليوبروتينات منخفضة الكثافة (VLDL) في أوعيتها المفرزة والذي يفرز خلال الجيوب الأسنية (Sinusoids) كما أنه يشترك في تخليق الجليكوبروتينات والجدول التالي يوضح تجزئات الليوبروتين وتركيبها ووظيفتها :

جدول رقم (٤-١) : تجزئات الليوبروتينية بالجسم وتركيبها ووظيفتها:

الوظيفة	تجزئة الليوبروتين
ينقل الدهون من الأمعاء لأنسجة الجسم	كيلو ميكرون
ينقل الكوليسترول من الأمعاء للكبد	ليوبروتين عالي الكثافة
ينقل الكوليسترول	ليوبروتين منخفض الكثافة
ينقل الجليسيريدات الثلاثية من الكبد للأنسجة	ليوبروتين منخفض الكثافة جدا

١-٩-١- أما الأنبيبات الميكرونية (microtubules) والخيوط الدقيقة (micro filaments) فتكون هيكل وعضلات الخلية فهما بالخلية الكبدية لهما أهميتهما الخاصة لتكامل التركيب الخاص بفتحات الصفراء .

أما الجيوب الكبدية الدموية (Sinusoids) فغير منتظمة و فراغاتها مملوءة بالدم تقع بين الخلايا الكبدية وتتصل بالوريد البابي فوريد الفص المركزي (Centrilobular v.). أما فراغ جدر الجيوب الدموية والخلايا الكبدية فيسمى بفراغ ديسى (space of disse) ويحتوي على ألياف شبكية تساعد وظيفتها ويندمجوا مركزيا مع الغشاء القاعدي لوريد الفص الوسطى وطرفيا مع الغشاء القاعدي للقنوات في حاجز كيرنان.



شكل رقم (٤-١) : رسم تخطيطي لتفصيل الكبد

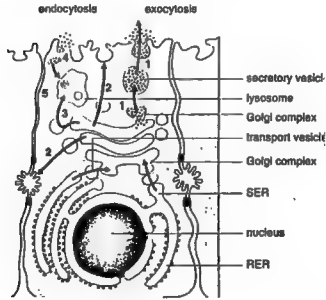
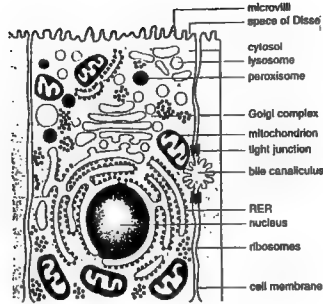
ويتكون الجدار الأسنى من خلايا أندوسيلاليال وخلايا (Kupffer) ذات النشاط الأنتهامى وتكون خلايا الأندوسيلاليال عالية التنقيب (fenestrated) جدار يسمح بالتبادل التمثلى النشاط بين الدم وخلايا الكبد وهذه الثقوب تكيف جدار الأسنات وتسمح لبلازما الدم بالدخول الى الفراغ القبل أسنى (perisinusoidal) والذى يحتوى على خلايا مخزنة للدهون حيث تتضمنها عمليات تخليق وتراكم الدهون كذلك تمثل وتخزين فيتامين (أ) وعملية تكوين الفيروجين كما يساهم فى تركيب الأسنة شكل رقم (٤-٧).

١٠-١- تكون الخملات الدقيقة (microvilli) بالخلايا الكبدية مسئولة عن أخذ النواتج الى عمليات استخدامها و أنفراد نواتج العملية لبروتين الدم والجلوكوز .

١١-١- أما نظام القنوات (Canalicular system) فيتكون من قنوات صغيرة (± 1 ميكرومتر) وتتركز فى الفراغ الخلوى بين خليتين كبيرتين وتنفذ الخملات الدقيقة الغير منتظمة فى القنوات ويساعدها الخيوط الدقيقة . و مركزيا فالقنوات تبدأ عند النهاية العمياء وطرفيا ويقودو الى قنوات الصفراء بالنصوص فى قنوات هيرنج (Hering) والتي تكون الانتقال بين القنوات الخلوية الكبدية وخلايا قنوات الصفراء . أما قنوات الصفراء (bile ductules) والمتمركزة فى الثلاثى البوابى (portal triad) بالرغم من أنهم فى بعض الأحيان أيضا يكونوا فى الفصيص الطرفى. ويتكون من ٢ - ٦ خلايا مكعبة طلائية لها خملات دقيقة قصيرة مرتبة حول المحفظة (lumen).

و الانتقال من قنوات الصفراء لقناة كبدية صفراوية (intrahepatic bile duct) يكون تدريجى. وكلما زاد قطر القناة تتغير الخلايا الطلائية من المكعبة الى العمودية. أما الميوبلازم فى هذه الخلية قلما ما يحتوى على فجوات بينوسيتوزية (pinocytotic vacuoles) والتي تشير لإعادة امتصاص نشط وأفرازى أيضا فتركيب قنوات الصفراء يتغير من قنوات صفروية لأفراز اليكربونات والكلوريد أو لإعادة الامتصاص أو لأفراز الماء والايكتروليتات والجزيئات الكبيرة تنتقل الى محفظة قناة الصفراء.

أما أعصاب (innervation) الكبد فهى سيمبثاوية وبارا سيمبثاوية والعصب المبهم (رئوى معدى) ينبة افراز الصفراء .



شكل رقم (٤-٢) : رسم تخطيطي يبين عصينات الخلية الكبدية:

أ - العصينات الخلوية الهامة

ب - عمليات الانقسام الداخلية والخارجية

٢-الدورة الكبدية (Hepatic circulation):

٢-١-يوضح الشكلين التاليين رقم (٤-٣) ورقم (٤-٤) كيفية وصول الدم للخلايا الكبدية ، حيث يتفرع الوريد البابي و الشريان الكبدى بداخل الفصوص فى المنطقة البابية . ويحمل الوريد البابي حجم كبير من الدم مباشرة الى الأسنات ، أما الشريان الكبدى فيمد الدم بالأكسجين .

و على مستوى فصوص الكبد يكون الوريد البابي الطرفى و الشريان وتفرعات الشريان الطرفى صغيرة (plexus) حول قنابات الصفراء .

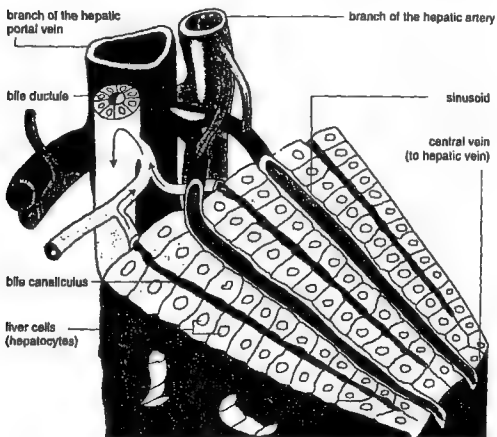
و يمر الدم الشريانى مباشرة أو غير مباشرة خلال الوريد البابي الطرفى وهنا يمد الدم بالأكسجين و الغذاء والمواد المتكونة و يصل الى أطراف الفصوص وتكون النتيجة أن الخلايا الطرفية تكون أغنى الخلايا الممدودة بالغذاء والأكسجين وهذا يشير مورفولوجيا لقاعدية عالية (Basophilia) وتراكم أكثر بالأطراف عن المركز .

أما الشعيرات الليمفاوية والموجودة فى كبسولة الكبد وفى المنطقة البابية (ولكن ليس خلال الخلايا البرانشيمية) ليس لها أى اتصال بفتحات مع الفراغ القبل أسنى(perisinusoidal) .

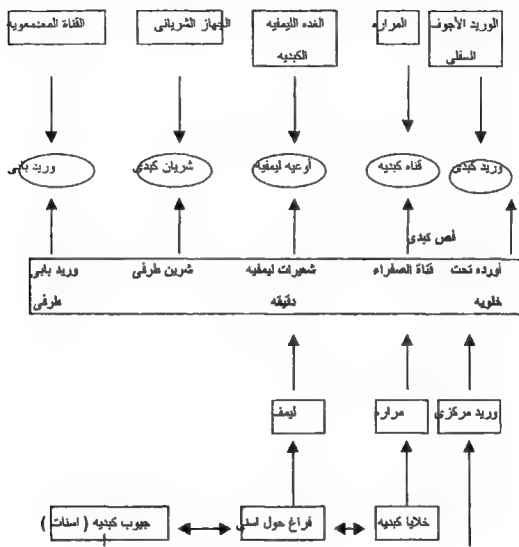
وتنتشر الموائل الغنية بالبروتين من هذه الفراغات الى الشعبات الليمفية فى الثالث البابى حيث يتدفق الليمف خلال الشبكة الليمفية المكثفة حول الشرايين والأوردة فى الكبد دائما الى الأوعية اللمفية الكبيرة وفى النهاية الى الكبسولة حيث تتحد الأوعية اللمفية فى الوريد البابى الكبدى .

٢-٢-يصل الأمداد الأولى بالدم للكبد من الوريد البابى ،شكل رقم (٤-٥) الذى يجمع الدم الوريدي (venous blood) من الأمعاء فالكبد يتوسط بين قناة الأمعاء الدقيقة والدورة العامة فهو فى وضع مثالى ليلعب دوره فى تمثيل المواد الغذائية المأخوذة بالجسم والتمثيل الهدمى (Deteoxication) للسموم الممتصة مع الغذاء .

وخللا الكبد الایسليومية هي وحدة تركيب الكبد ومعدة لوظائف متعددة لهذا العضو كالتخزين و الافراز و التمثيل و الاخراج .ونواتج التمثيل المتكونة بالتمثيل الكبدی سواء للغذاء أو السموم الغريبة ربما تنفرد فی الدورة الدموية أو تخرج فی الصفراء (bile) ونواتج الفضلات الغير غذائية تنفرد من الكبد للدم وربما تزال من الدم وتتركز الصفراء.



شكل رقم (٤-٣) : شكل تخطيطي لأستنين متاخمتين والأمداد الدموى



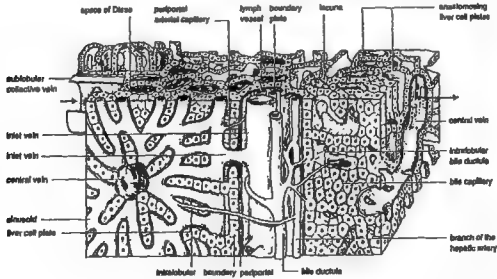
شكل رقم (٤-٤) : رسم تخطيطي يوضح الأمداد الدموي للكبد

والنتيجة النهائية ان الكبد يلعب دور ثانى للكلىة فى الإخراج وفى نفس الوقت فدوره أهم دور فى كل الانسجة من حيث تكوين ممثلات للسموم الغريبة التى تخرج ، و طالما أن الإخراج الكبدى يعتبر أكل وضوحا عن الإخراج الكلوى واكثر صعوبة فى قياس مداه وهو ما أدى لأهماله حتى النصف الآخر من القرن العشرين .

٢-٣- جدر الجيوب الدموية (Sinusoidal walls) تعتبر منفذة بحرية للجسيمات الكبيرة ولكن عملية اخذ بعض الاتيونات من الدم ربما يمكن تسهيلها بواسطة نقل البروتينات ، والآلية التى بواسطتها تتركز السموم والمواد الغير أيونية (noionic) بالكبد لم تزل غير واضحة .

أما المواد الذائبة فربما تتقل من الخلايا الكبدية للمرارة أو للدم بعمليات نقل نشط وسلبى ولكن بالنسبة لأغلب جزيئات السموم والمواد الغريبة اللييوفيلية فهناك انتقال قليل قبل التمثيل للمركبات القطبية .

و تمثيل هذه المركبات غالبا ما يرتبط بنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO).



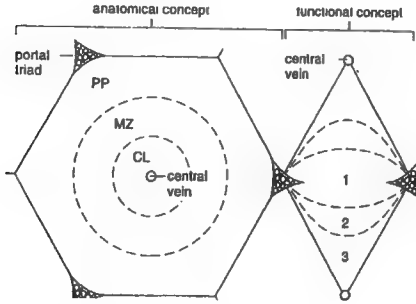
شكل رقم (٤-٥): الأمداد الدموى للكبد

٣- العلاقة بين التركيب الكبدى والدورة الدموية الدقيقة :

١-٣ يوجد نوعان من الفصوص يمكن تمييزها مورفولوجيا كما سبق و هي :

- الفص الكبدى الكلاسيكى مع الوريد المركزى في مركز الفص وفراغ وحاجز كيرنان والتي تعين حدود التركيب السداسى .
- الفص البابى (Portal lobule) والذي يكون مثلث مع الأوردة الثلاثة بمراكز الفصوص في ركنها والمثلث الباقي فى المركز .

وبالإضافة لذلك فالقصور المورفولوجى الواضح للعالم الفسيولوجى رابابورت (Rappaport) أوضح القصور الديناميكى (الحركى) للدورة الدقيقة لأسنان الكبد حيث أوضح ثلاث مناطق دورية منفصلة لكل أسنة ، شكل رقم (٦-٤) :



شكل رقم (٦-٤) : قطاع عرضى لوحدة الكبد الوظيفية حيث الوحدة بالجهة اليمنى كما وصفها العالم الفسيولوجى (Rappaport)

حيث افترض تقليداً أن نسيج الفص الكبدى فى الوريد المركزى يتوسط الفص والأوردة البابية الثلاثة بالأركان تمثل وحدة الكبد الوظيفية

المورفولوجية والصفات الوظيفية للنسيج يستند أن حدودها تعين بواسطة دوائر وهمية حول الوريد المركزى وأن الموائمة المتخصصة للنسيج والمواد السامة تقدر بقوة صفاتها البيوكيميائية والمتوقعة كنتيجة للضرر الظاهر بهذا النظام المركزى .

وهذا ما دفع العالم الى دراسة الإمداد الدموى فى الفصيص الكبدى حيث وجد أن الدم خلال الفص يرجع خارجا لمنشأة الأصلى بأكثر من واحد من مصادر أى من الثالث البابى بركن الفص ومن هنا طور أكثر الوظائف تعقيدا لجزئية برانشيما الكبد حيث أن برانشيما الكبد تترتب فى حلقات حول الأوعية الدموية المصدرة و تبدأ مع الوريد البابى كمحور طولى .

أما الحلقة (الطوق) الثانى فهو الأكبر ويحيط بالأول وعلى ذلك قسم الفص لثلاث مناطق ١ ، ٢ ، ٣ على أساس فسيولوجى وهو الاختلاف فى تراكم الأكسجين والمواد الغذائية الممدودة بالدم لهذه المناطق : فالخلايا بالمنطقة (١) تكون فى الموقع الأكثر تفضيلا يليها الموقع (٢) فالموقع (٣) والذى يتلقى المواد الغذائية والأكسجين ولكن بدرجة فقيرة نسبيا عن الأول.

ويحتوى موقع المنطقة (٣) على الوريد المركزى والذى سماه رابابورت بالوريد الكبد الطرفى والخلايا الكبدية بالمنطقة (١) أقرب للوعاء المورد أو المصدر مقارنة بالمنطقة (٣) والموجودة فى طرف الأسنات (MA) .

وتستقبل المنطقة (٣) الدم المحتوى فعلا على نواتج التبادل من المنطقة (١) والمنطقة (٢) حيث المنطقة (٢) هى مساحة أنقالية بين المنطقة (١) والمنطقة (٣) حيث تتأثر المنطقة (٣) كثيرا بالدورة الدموية (فقر دم (Anoxmia ischema)) حيث الأنوكسيا (anoxia) تعنى نقص الأكسجين فى الدم أما الأنوكسيما فتعنى عدم تأكسد الأكسجين فى الدم و الأسكيميا تعنى فقر دم موضعي ناشئ عن عقبات تعترض تدفقا واحتقان (Congestion) أو اضطراب الغذائى.

٣-٢- أما بالنسبة لأحجام هذه المناطق الثلاث فتتغير باستمرار نتيجة النشاط الشريانى. و تصفى الشريانات محتوياتها فى الأسنات أو فى الوريد البابى

الطرفى مباشرة أو خلال هذه الدورة الدقيقة تنظم بالشرينات خلال التنبية العصبى والهروموني وأملاح الصفراء وتتأثر بالمواد الغريبة والسموم التى تدخل الأسنة .

٣-٣-٣- هناك فرق فى أمداد الأكسجين بين المساحة القبل بابية و القبل وريدية فى منطقة الأسنان (MA) تعطي تدرج فى المناخ الدقيق لها والتى تجعل امكانية لنشاط بعض الأنزيمات وهنا يمكن تقسيم منطقة الأسنان (MA) لثلاث مناطق هي :

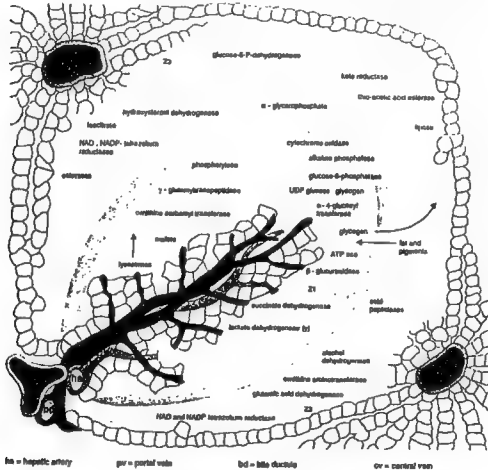
٣-٣-٣-١- المنطقة ١ : وهى تتمركز قبل البابية وخلاياها نشطة فى تخليق الجليكوجين وأقتران المواد الغريبة و ألتقام الغذاء (pinocytosis) وتمثيل البروتينات وتكوين بلازما البروتين و إفراز املاح الصفراء حيث تتعرض لأعلى لأملاح الصفراء فى البلازما . ينتشر توزيع الشبكة الأندوبلازمية الخشنة (R E R) بها كثيرا كذلك الميتوكوندريا مع قلة الجليكوجين ولها نشاط أنزيمى عالى فى دورة حمض الستريك والسلسلة التنفسية .

٣-٣-٣-٢- المنطقة ٢ : منطقة انتقالية بين المنطقة ١ ، ٣ ،

٣-٣-٣-٣- المنطقة ٣ : تكمن قرب الوريد بمركز الفص تحتوى على أوسع قنيات الصفراء وكثير من الميتوكوندريا وأقل من الشبكة الإندوبلازمية الناعمة وتقوم بتخزين الجليكوجين ولها نشاط جليكولى وتكون الدهون والصبغات وتمثيل (أكسدة - اختزال) المواد الكيميائية حيث تحتاج أنزيمات الأكسدة للأكسجين والمرافق الأنزيمى نيكوتين اميد داي نيوكليوتيد المختزل بنوعية ($NADH, NADPH$) وتحتوى خلاياها على كمية وافرة من الشبكة الأندوبلازمية الناعمة (SER) مع نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO - سيتوكروم ب-٤٥٠) و يسبب والفينوباربیتال تزايد الشبكة الإندوبلازمية الناعمة مع نقص فى الميتوكروم ب-٤٥٠.

كذلك فالتغيرات المورفولوجية المصحوبة بانتفاخ في الكبد و زيادة في حجم الخلايا الكبدية تأخذ مكانها الأول في الظهور بخلايا المنطقة (٣) ثم تنتشر للمنطقة (٢) والمسامد التي تحت نظام السيتوكروم ب- ٤٥٠ ربما تكثر تمثل الكيماويات . أما المواد التي تثبط إعادة توليد المرافق الأتزمي (NADPH) فانها بالتبعية تثبط التحول الحيوي كما أن هيدروكسلة التركيبات الأسترويدية والأحماض الدهنية طويلة السلسلة والأستيرات تعتمد على توسط الانزيمات المعتمدة على NADPH .

وانهيار الاحماض الدهنية عادة يأخذ مكانها بعملية اكسدة في الوضع بيتا وتتوسطها الميتوكوندريا جدول رقم (٤-٢) و الشكل رقم (٤-٧) .



شكل رقم (٤-٧) : التوزيع الأنزيمي بمناطق آسنة الكبد

جدول رقم (٤-٢) : مواقع الأنزيمات في فص الكبد

الأنزيم	منطقة أكبر نشاط
الفوسفاتيز القلوي ،الكحول ديهيدروجينيز ، سيتوكروم اكسيديز جلوكوز-٦- فوسفاتيز ، لاكتات ديهيدروجينيز ، مالات ديهيدروجينيز ، سكسينيك ديهيدروجينيز	riportal
جلوكوز-٦- فوسفات ديهيدروجينيز ، جلوتامات ديهيدروجينيز	مركز الفص (centrilobular)

والاختلاف في السعة التمثيلية بينهما يعزى لحساسيتها المتخصصة تجاه المواد السامة والكفاءة الغذائية واضطرابات الدورة ومرض نقص الفيتامينات (autaminases) .

و يعنى تقسيم الاسنه لمناطق دورانية دقيقه لها تركيزات اكسجين مختلفه بأن تركز الضرر الكبدى سوف يختلف بالميكانيكيه التى يستند عليها التأثيرات العكسيه للمواد فتظهر الاضطراب ميكروسكوبيا فى البدايه بالمنطقه (١) ثم فى المنطقه (٣) و اذا ما تأثرت المنطقه (٣) بأسفه أكثر من مثيلها بأسنه أخرى فإن الضرر قبل الوريدي (accentric) يتطور .

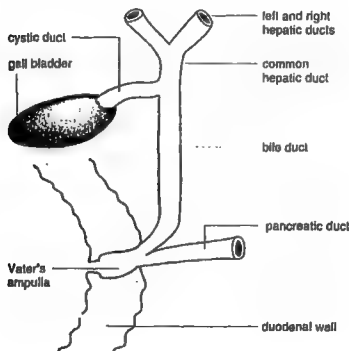
وتعتبر الميكروسومات الموجوده فى بالشبكة الاندوبلازمية الناعمة بالكبد هى المكان الرئيسى للتحولات الحيويه للمواد الكيماوية و العقاقير كوظيفه اساسية للكبد حيث يعتمد النظام على (NADPH) والاكسجين خلال تفاعلات التمثيل .

٤- تخليق الصفراء (Bile) وأفرازها كأحدى وظائف الكبد :

٤-١- الصفراء محلول مائى معقد من المكونات العضوية و الغير عضوية فالمكونات الأولية للصفراء تشمل صبغات الصفراء (أساسا البيلروبين المرتبط) والاحماض الصفراوية وأملاحها والكوليسترول والفوسفوليبيدات

(ليسيثين ، Lecithins) والفوسفاتيذ القلوى . وتقوم الصفراء باستحلاب و إعادة امتصاص الليبيدات الغذائية .

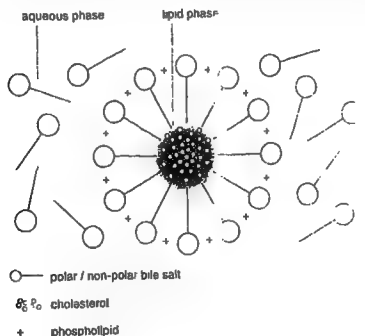
ويعد تكوين الصفراء أقل وضوحا عن تكوين البول . ويمكن افراز الصفراء بالخلايا الكبدية خلال قنوات الصفراء (Bile Canaliculi). ويعتقد أنها ناتج انتقال نشط لعدة مركبات متأينة وناتج انتقال سلبي لعدة مواد مذابة والماء عقب التركيز أو التركيز الكهروكيميائي ، وتصرف الصفراء فى مجارى الصفراء وقنوات الصفراء بينما تصفى الصفراء الموجودة بخارج الكبد بالقناة الصفراوية الكبيرة كما بالشكل رقم (٤-٨).



شكل رقم (٤-٨): مصافى الصفراء وكيس الصفراء

و الإفرازات النشطة للأيونات و الكاتيونات تكون محكومة بالعديد من الميكانيكيات ولكن المركبات التي تفرز إفرازا نشطا غالبا ما تكون جزيئات ثنائية القطب (molecules amphipathic) و التي لها جزء قطبي وجزء غير قطبي في تركيب الجزيئي . وتتكون الأحماض المرارية من الكوليسترول حيث يُحكم تكوينها بكمية أحماض الصفراء المعاد امتصاصها بالكبد خلال الدورة البابية الكبدية وتقوم بكتريا القولون بتحويلها لأحماض مرارية ثانوية بعملية بيهيدرية (Dehydration) . وفي الكبد ترتبط الأحماض المرارية مع الأحماض الأمينية (جليسين و تايورين) مكونة من أملاح الصفراء حيث ملح حمض الجليسين له أهمية كمية خاصة ويلاحظ أن البكتيريا قادرة من أخرى على تحويل أملاح الصفراء إلى أحماض صفراوية و أحماض أمينية .

و تفرز أملاح الصفراء بالقنوات بعمليات النقل النشط وتشارك أملاح الصفراء معها وتكون ميسيلات مع الكوليسترول و الفوسفوليبيدات ، شكل رقم (٩-٤) . والتغيرات في حجم الميسيلات تؤثر على النشاط الإسموزي للمكون المفرز النشط فيسمح للإمداد بالماء إلى المرارة حتى يتحكم فيها .



شكل رقم (٩-٤) : تركيب الميسيلات المرارية

كذلك فالأحماض الصفراوية الاسترويدية ربما تؤثر على تصرف الصفراء بالتغيرات الوظيفية في غشاء القنوات وهنا تمتص أملاح الصفراء بالكبد (إعادة امتصاص) من دم الوريد البابي في مرحلة الأخيرة. وتؤثر أملاح الصفراء على نشاط أنزيم الليباز البنكرياس و تنبأ إفراز الأنزيمات البنكرياسية .

وبعد تخليق الأغشية الميكروسومية بالخلايا الكبدية فإن الدهون المرارية و الكوليستيرول و الفوسفوليبيدات تفرز بنظام النقل بالأنبيبات الدقيقة إلى قنيات الصفراء.

والأحماض المرارية (Bile acids) هي جزيئات متأينة ثنائية القطب داخلية المنشأ، و أقران جزيئات السموم المحبة للنواة (الليبوفيلية) تعد كامثلة لجزيئات ثنائية القطب لها أصل خارجي وقيمة معامل معدل التفكك (التآين pka) لأغلب هذه الإقترانات المفروزة بالصفراء وتكون في مدى ٣ - ٤ ولهذا فإن هذه الإقترانات تكون أكثر من ٩٩% متأينة عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) الفسيولوجي وهو ما يسهل الانتقال النشط .

وكنيجة لكلا الإفراز النشط والسلبى في الصفراء فإن محتويات الصفراء يمكن تقسيمها لمجموعات مختلفة فقد قسمها العالم Brauer إلى الأقسام التالية تبعا لتركيز هذه المواد في المرارة مقابل الدم :

القسم (أ) : Class A : ويشمل المواد المذابة مثل الصوديوم (Na^+)

والبوتاسيوم (K^+) و الكلوريد (Cl^-) والجلوكوز ومن العناصر الثقيلة الملوثة الزئبق و الثاليوم و الكوبلت و السيزيوم حيث نسبتهم في الصفراء / دم قريبة من الوحدة و إفرازهم غالبا ما يكون سلبى فعلى سبيل المثال الزئبق لا يتركز في المرارة وعلية تكون المرارة هي المسار الرئيسى لإخراج مثل هذه المواد البطيئة الإخراج .

القسم (ب) : Class B : ويشمل المواد المذابة والتي معدل نسبتها فسي الصفراء / الدم أكثر من ١٠ وتبلغ نسبة الصفراء / الدم أكثر

من ١٠,٠٠٠ مرة قدر الأحماض المرارية والأملاح المرارية. ويشتمل هذا القسم على السموم المواد الغريبة المنتقلة نقلا نشطا مثل إقترانات المواد الغريبة كالسموم والأحماض المرارية و البيلروبين و سلفو برومو فيثالين ومن الملوثات البيئية الرصاص و الزرنيخ و المنجنيز .

القسم (ج) : Class C : ويشمل المواد المذابة والتي معدل نسبته في الصفراء / الدم أقل من الوحدة وتشمل البروتينات والأنيوين والسكرز والفوسفات والكروم و الذهب والحديد والزنك .

حيث تلعب حجم الثقوب والتدرج في التركيز وإعادة الامتصاص الاختيارية دور يتراوح بين دور محدود لدور شديد (Conserve) في إفراز هذه المجموعة من المواد .

وإفراز الصفراء بخلايا الكبد لقنوات الصفراء يتمسب خلال ثغرات دقيقة للقناة الصفراوية و التي بدورها تفرغ محتوياتها في القناة الكبدية فتحمل الصفراء إلى كيس الصفراء (Gall bladder) و التي تلعب دورها كمخزن لتخزينها حيث يتعاطى الكائن الطعام .

و هنا تسبب الإفرازات الهرمونية قيام الكيس المزاري بإفراز محتوياته في الاثنى عشر خلال القناة العامة للصفراء حيث تسهل الأحماض المرارية امتصاص الليبيدات من الأمعاء الدقيقة (بعض الحيوانات كالغتران والحوث) (Whale) Dear ليس لها كيس صفراء وتتسبب الصفراء بالاثني عشر كلما تكونت حيث يقوم الإفراز الهرموني بتنبيهه الحويصلة لإفراز الصفراء خلال القناة الصفراوية للاثنى عشر .

والجدول التالي رقم (٤-٣) يلخص النشاطات المختلفة لكل من القنوات و المجاري مع الأخذ في الاعتبار تكون الصفراء في قنوات وقنوات (Canaliculi & ductules) :

جدول رقم (٤-٣) : تكوين المرارة في القنات والمجاري

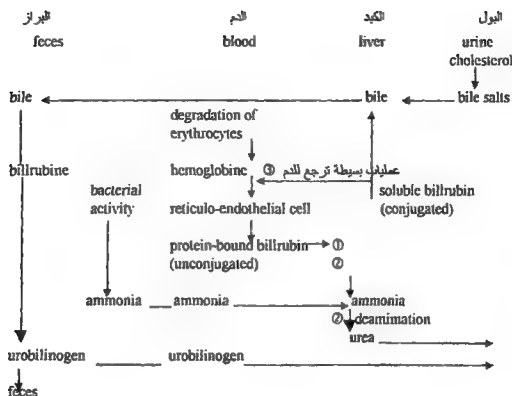
المواد الساع	النشاط	الآلية
القنات Canaliculari	الإفراز النشط ١ - صبغات المرارة ٢ - أيونات عضوية ٣ - أملاح مرارية ٤ - الماء	bile salt dependent bile salt dependent bile salt dependent bile-salt-independent- N^a/k -ATP-ase
المجاري ductules	٥ - الأليكتروليونات إعادة امتصاص الأليكتروليونات إفراز الماء	bile-salt-independent(N^a/k -ATP-ase Secretin - mediated Secretin - mediated

٥- تخليق البيلروبين (Bilirubin Synthesis) كإحدى الوظائف الكبدية :

حيث يتكون البيلروبين من الهيموجلوبين المنفرد من كرات الدم الحمراء ومن الهيموبروتينات الأخرى مثل سيتوكرومات الكبد و الميوجلوبين. ففي الكبار تتحول تقريبا ٦ جرام من الهيموجلوبين بالأكسدة الهدمية و تتكون يوميا ٣٠ ملليجرام من البيلروبين .

وإنتاج البيلروبين يأخذ مكانة في خلايا نظام الطلائية الشبكية خاصة في الطحال والكبد والبيلروبين الموجود في البلازما يكون مرتبط بالآلبومين و الفا ١- جلوبيولين وينفصل البيلروبين عن بروتينات الدم بالقرب من غشاء أسنات الخلايا الكبدية و ينتقل بالبروتينات مثل الليجاندن (Ligandin) من غشاء الخلية إلى الطلائية الشبكية (ER) شكل رقم (٤-٩) .

والبيلروبين الغير مرتبط غير قطبي وذائب في الدهون وإرتباطه مع حمض الجليكورونيك بأنزيم جليكورونيل ترانس فيريز كنتيجة لكونه أصبح قطبيا وذائبا في الماء ولهذا يخرج في الصفراء.



شكل رقم (٤-٩) :رسم تخطيطي يوضح تكون البيلروبين وأخراجه فى الصفراء

حيث يقوم الكبد بتخليق البيلروبين الذى يقتزن بعد ذلك بأحدى المكونات الطبيعية ويفرز ضمن عصارة الصفراء مع الكوليسترول و أملاح الصفراء ، حيث يتم إزالة كرات الدم الحمراء العجوزة أو المصابة مسن مجرى الدم بابتلاعها بالخلايا البلعمية بالجهاز الإندوبلازمى الشبكي فى الطحال و الكبد و نخاع العظم (وفى حالة نخاع العظم يتكون البيلروبين من هيموجلوبين ناقص النمو بخلايا غير ناضجة ويسمى البيلروبين المبكر . (Early labled Bilirubin) ثم يتحلل وينفرد منه الهيموجلوبين الذى يتأكسد الي ميثيموجلوبين (Met-hemoglobin) حيث تتحطم بعد ذلك سلسلة الجلوبين إلى أحماض أمينية و

يتأكسد الهيم (Fe^{3+}) الى بيلفيردين (Biliverdin) رباعى البيرول فى الشبكة الاندوبلازمية بواسطة أنزيم هيم اكسيجيناز (Heme oxygenase) وهو سيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على الأنزيم ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase (MFO) حيث يكسر الرابطة فى حلقة الهيم عند مجموعة الفاسميثان والتي تتأكسد الى أول أكسيد الكربون (CO) ثم يختزل البيلفيردين الى بيلروبين فى سيتوبلازم الخلية وفى وجود النيكوتين أميد داي فوسفات المختزل (NADPH) ويلاحظ أن حوالى ٨٥% من البيلروبين (٣٠٠ملج/يوم) تتكون من تحطم كرات الدم الحمراء فى الطحال و الباقي (١٥%) فى الكبد و النخاع العظمى .

وتقوم نوعية من الخلايا الكبدية بتجزئة الهيم :

أ- خلايا كوففير (Kupffer cells) : بالجهاز الاندوبلازمى الشبكي حيث تنتج البيلروبين من كرات الدم العجوز .

ب- خلايا برانشيمية الكبد (Paranchymal Hepato cytes) الموجودة بمجرى الدم .

وينتقل البيلروبين المتكون بالخلايا الاندوبلازمية الشبكية وبمواقع مختلفة الى الكبد مرتبط بزوال مصل الدم حتى يكون ذائب بالماء حيث ينقل كل جزيئ ذلال جزئين بيلروبين وعند وصولها للغشاء الخلوى الكبدى ينفصل الزلال عن البيلروبين (حيث يعتبر التركيز العالى للزلال مرض اليرقان فهو الجهاز الناقل فلا يشعر باجهاد) وبعد انفصال الزلال يدخل الخلية ويرتبط ببروتينات Y & Z-Proteins حيث البروتين (Z) هو الناقل للسيترول داخل الخلايا والناقل الرئيسى للجزيئات الكارهة للماء. وتظهر أهمية البروتينات فى امتصاص وتخزين البيلروبين.

و داخل الخلايا الكبدية يرتبط البيلروبين عند جزئين من حمض البروبيونيك بحامض الجلوكورنيك فى وجود انزيم (Glucuronide transferase) الموجودة بأغشية الشبكة الاندوبلازمية حيث يفرز مقترن و بشكل نشط الى صفراء أما عند إنفراده مرتبطا فى صورة بيلروبين داي جلوكورنيد (B.digluconide :BDG) فيتحلل مائيا ويختزل البيلروبين الحر بمجموعة من البكتريا معطيا اليوروبيلنوجين عديم اللون (Urobilinogen) ثم ستيروكوبيلنوجين

(Stercobilinogen) حيث يعاد إمتصاصه في جزئيات ويعود لمجرى الدورة الكبدية ويفرز منها بنسبة ١% في البول حيث اغلب صورة المرتبطة بالإنسان هي داي جليكوروبونيك المرتبط والمتكون قرب غشاء الخلية ، أما الإقترانات مع الكبريتات والزيلولز والجلوكوز ايضا يأخذ مكانه وكما سبق يفرز البيروبين المرتبط بقتيات الصفراء و قناة الصفراء للامعاء الدقيقة ووصله الى بيكتريا القولون إلى يوروبلينوجين .

٦-الوظيفة الأيضية للكبد : Liver Metabolic Functions (مطبوعة الازالة (Elimination Function) .

حيث يقوم الكبد بتوفير الطاقة اللازمة للحفاظ على مستوى ثابت للجلوكوز بالدم بعملتي تخزين كميات الجلوكوز الزائدة عن حاجة الجسم فى صورة جليكوجين (نشا حيوانى Glycogen) و جليسيريدات ثلاثية و تبلغ ٢٠ % من كمية الجلوكوز المتعاطاه (أنسولين) حيث يستهلك ٢٥% منها فى توفير الطاقة اللازمة للحفاظ على مستواه وذلك فى خلايا العضلات والخلايا الدهنية أما باقى غالبية الجلوكوز (٥٥%) فيخزنها الكبد فى صورة جليكوجين أو يحولها لجليسيريدات ثلاثية تخزن بالنميج الدهنى على صورة دهون منخفضة الكثافة (VLDL: Very low Density Lipids) فى صورة جسيمات كايلومايرون ثم تصل للكبد مرة أخرى بباقي الكايلومايرون المحتوية على بقايا جليسيريدات ثلاثية فقط لتحليلها مائيا و تحويلها لأحماض دهنية وتصديرها للأنسجة الدهنية

وخلال فترات الجوع (Starvation) أو الصيام (Fasting) فيقوم الكبد بالمحافظة على مستوى ثابت للجلوكوز وذلك بتكسير الجليكوجين و ان لم يكفى يقوم بتخليق سكر الدم (جلوكوز) من الاحماض الامينية و الجليسيريدات الثلاثية أو حمض اللاكتيك المتولد فى خلايا الدم الحمراء لسد بعض احتياجات الجسم من الطاقة (فالجهاز العصبى المركزى يحتاج ١٤٥ جم جلوكوز/ يوم و كرات الدم الحمراء تحتاج الى ٣٥ جم/ يوم) بينما محتوى الكبد من الجليكوجين لا يزيد عن ٧٠ جم تف ببعض احتياجاتها و الباقي يتأتى من عمليات تخليق الجلوكوز . وتنقل الاحماض الدهنية الغير ماسترة - (Non esterified fatty acids : NEFA) فى الدم .

و بإستمرار فترات الصيام لأكثر من ١٠ يوم يتكيف الجهاز العصبى المركزى لاستخدام الاجسام الكيتونية لانتاج الطاقة بينما لا تتمكن كرات الدم من ذلك وتعتمد فقط على الجلوكوز كمصدر وحيد لطاقتها حيث يتوقف تمثيل الجلوكوز إلى لاكتيك يعاد تحويله لجلوكوز بالكبد ليعاد لكرات الدم الحمراء فى حين الخلايا الأخرى لهل القدرة على تمثيل الاحماض الدهنية و الاجسام الكيتونية .

وباستمرار فترات التجويع أو الصيام لفترات طويلة يحدث تخليق للجلوكوز و بنسبة $< 90\%$ فى الكبد ويقوم الكلى بتصنيع 40% من الجلوكوز بتحطيم الاحماض الامينية و انتاج الامونيا التى تطرح البول (حيث تقوم ايونات الامونيا بمعادلة ايونات الهيدروجين مما يؤدي لطرح كميات أخرى من ايونات الهيدروجين فتطرح اجسام كيتونية (Ketoacidosis). فى صورة معقدات اليكتروستاتيكية قطبية مع الاليومين و بعضها يؤخذ بالخلايا الكبدية و يرتبط فى الخلايا بنوعين مختلفتين من البروتينات Z , Y .

فالبروتين Y: غير متخصص تماما و مستواة يزيد عقب تعاطى الفينوباربیتال .

البروتين Z : أكثر تخصصا بعض الشيء و يوجد بتركيزات عالية عقب المعادلة بمادة Colifibrate وهى مادة خافضة لمحتوى الليبيد بالبلازما (Hypolipidemic Sub.) حيث تخفض من انتاج الليبيدات ذات الكفاءة المنخفضة جدا (VLDL) من الكبد و عليه يعمل محتوى البلازما من الكوليسترول و التراى جليسيريدات .

وبعض الاحماض الدهنية و الاسيتيل كوانزيم (أ) تتأكسد فى الميتوكوندريا بالخلايا الكبدية و تتحول معظم الاحماض الدهنية الغير ماسترة إلى معقد ليبيدى مثل الفوسفوليبيدات - امسترات الكوليسترول - التراى جليسيريدات و الجليكو ليبيدات و هذه النواتج تستعمل جزئيا لصناعة الخلية نفسها و للنمو الخلوى ولكن الجزء الاكبر يساهم الليبوبروتينات و يخرج للدورة بالفراغ القيل اسنى (perisinoidal) و الفوسفاتيدات مجموعة غير متجانسة و تحتوى على جزء قطبى (كولين - أو إيثانول أمين) و جزء غير مرتبط يحتوى على سلسلة الحمض الطويلة و توجد أساسا فى الغشاء .

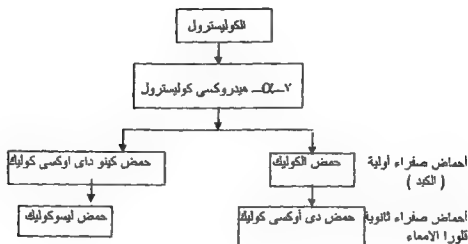
والكوليسترول كحول أستيريدي له صفات ليبوفيلية وهو كمؤشر للامحاض المرارية والهرمونات الاسترويدية وهو بالخصوص قسى الكبد و الامعاء و التى تخلق الكوليسترول فى الاجزاء الميكروسومية والكوليسترول السيستوسولى و الذى يخلق اساسا من الامينات .

و التخليق فى الكبد بواسطة تعاطى الكوليسترول بكثرة أو أثناء الصيام ويوجد فى الاغشية والصفراء صورة استيرولات حرة بينما يوجد بالبلازما والكبد وغدة والجلد فى صورة ماسترة . حيث تستمر انزيمات الامترة عملها فى البلازما مع ليسيتين كوليسترول اسيل ترانسفيريز وهو انزيم مخلق بالكبد

الكوليسترول المنتج بالكبد يؤستر مع امحاض دهنية طويلة السلسلة حيث يتحول جزء منها لأحماض مرارية و تفرز فى المرارة ، شكل رقم (١٠-٤) .

أما الجليسيريدات الثلاثية والمينية من جزئيات الجليسرول ذات مجاميع الهيدروكسيل والماسترة بانزيم (Triglyceride Synthetase) لمدى واسع من الامحاض الدهنية فى الخلية تتحلل الجليسيريدات الثلاثية بانزيم الليبيز .

وأكثر من ذلك فالجليسيريدات الثلاثية تتكون من مصدر للطاقة بتكوين استيل كوانزيم (١) . والكوليسترول و الفوسفوليبيدات و الجليسيريدات الثلاثية كلها مواد لا تنوب فى الماء و نتيجة لذلك لا توجد فى البلازما فى صورتها الحرة ، وإنما يتم بالليبوبروتينات. فالصفات الفيزيوكيميائية للليبوبروتينات تتحدد جزئيا بتركيبها الدهنى والتغيرات فى محتواها البروتينى ومجموعة واحدة من الليبوبروتينات وهى الليبوبروتينات عالية الكثافة (HDL) تهاجر مع الفا -١- جلوبولين فى مجال كهربي بينما المجموعة الاخرى وهى الليبوبروتينات منخفضة الكثافة (LDL) التى تهاجر مع بيتا - جلوبولين والمجموعة التالية تتكون من الليبوبروتينات العالية الانخفاض فى الكثافة (VLDL) والمجموعة الرابعة وهى الكيلوميكرونات (Chylomicrons) .



شكل رقم (٤-١٠) : تحول الكوليسترول لأحماض الصفراء .

التحولات الحيوية كوظيفة كبدية (Liver Biotransformation) :

وهي وظائف يقوم بها الكبد في صورة تفاعلات لتحويل و اشتقاق (Derivatization) العديد من المركبات الكيميائية العضوية التي تدخل الجسم (غذاء - أدوية - ملوثات) بغرض تسهيل إخراجها و طرحها من الجسم و تحدث هذه التفاعلات التحويلية على الشبكة الاندوبلازمية في خطوتين :

١- في صورة تفاعلات أولية (Primary reactions) :

أو ما يسمى بالتمثيل من النوع (Metabolism Phase I) حيث يتحول المركب السام الغريب من خلال تفاعلات أكسدة أو اختزال أو تحليل مائي أو تشابه الى أمثلة هذه المركبات في صورة كيميائية محتوية على روابط هيدروكسيل أو كربوكسيل أو أمين أو سلفهيدريل .

٢- فى صورة تفاعلات ثانوية (Secondary reactions) :

أو ما يسمى بالتمثيل من النوع (Metabolism Phase II) ويطلق عليها تفاعلات الاقتران (Conjugation reactions) حيث يقترن بنواتج التفاعلات الأولية بأحدى المكونات بالجسم المحبة للماء فتصبح أكثر ذوبانا ويسهل اخراجها. وسيأتى شرحها لاحقا بإسهاب .

والتمثيل الهدمى (Degradative Metabolism) حيث يتمثل العديد من السموم اللييوفيلية (الكربامات والفوسفات والفثاللات والفينو كميات والميكوتوكسينات و (Plasticizers) قبل اخراجها وتنهار لنواتج فى صورة جزيئات صغيرة أكثر قطبية ربما تفرز أو تخرج مباشرة حيث تكون أكثر استعداد للخارج عن المركب الاصلى ومعدل اخراجها يكون انعكاس لمعدل تمثيلها وعموما لصغر حجم جزيئاتها تخرج بالبول وقليل منها بالصفرء والمتطايرة منها تخرج مع هواء الزفير (Expiration)

أما التمثيل التأكسدى (Oxidative metabolism) : فغالبا ما يكون ببعض لجزيئات السامة كالهيدروكربونات الحلقية و عديدة الحلقات مادة للانهيار التمثيلى فالسموم الحلقية تمثل لجزيئات أكثر قطبية بعملية أكسدة تضيف مجاميع هيدروكسيل الحلقية.

وبعد نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO : Mixed Function Oxidase) أهم العوامل المؤكسدة للسموم بالكبد ونواتج هذه التفاعلات الانزيمية ربما تكون قطبية بدرجة كافية لتخرج بمعدلات أقل مما قبل اقترانها بالمجاميع الاكثر قطبية مثل حمض الجليكورونيك ولكن كثيرا ما تكون السموم الهيدروكسيلية كمقترنات وعندما تخرج كإفرازات فى الصفرء ربما تتحلل فى الأمعاء قبل إخراجها بالبراز (حيث أن الاقترانات غالبا ما تخرج بالبول) .

أما جزيئات السموم الفقيرة التمثيل فان عملية الهلجنة (Halogenation) تعد طريقة بسيطة جدا لتنشيط كلا من الاتسهار الفسيولوجى و الحيوى للهيدروكربونات الحلقية وعديدة الحلقات وفى نفس الوقت تزداد الليوفيلية والوزن الجزيئى وتخفض درجة التطاير وهو ما أدى لوجودها بكثرة فى البيئة لمعدل ثباتها العالى وميلها العالى للتخزين بالانسجة الدهنية والكبد تبعاً لدرجة

هيدروفيليتها كما أن بعض هذه المركبات خاصة المبيدات مثل دبت و الديلدرين و الميركس و الكيبتون و البنزين عديد الهالوجين و البيفينولات و النفثالينات حيث ذرات الهالوجين بمواضع نموذجية تمنع تمثيلها كذلك مع المركبات عديدة الكلور أو البروم أو البيفينولات التي لا تفرز أو تخرج وتخزن بالانسجة الدهنية .

أما جزيئات السموم و الملوثات البيئية الفقيرة جدا في تمثيلها فتخزن بتركيزات عالية بالكبد والأنسجة الرخوة (Lean tissues) وتخرج مع البراز لاتزانها السلبي مع الصفراء والمكونات المعوية وقد توجد آثار قليلة منها في البول .

٧-الدورة البابية (Enterohepatic circulation):

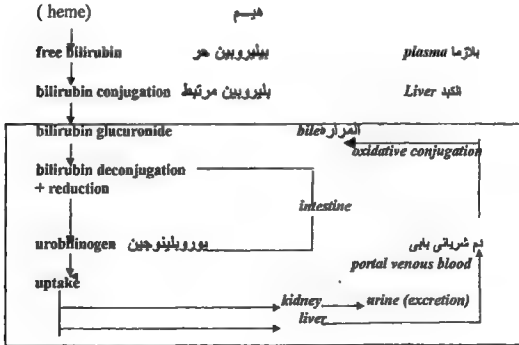
ربما تظهر المركبات الليبوفيلية في الصفراء وبتراكيزات منخفضة قبل التمثيل (Metabolism) وكما يتوقع فإن المركب والممتص من الامعاء الدقيقة بعد هضمه فيمكن اعاده امتصاصه من الامعاء إذا أفرز في المرارة قبل أي تغيير في تركيبه الجزيئي .

و بالإضافة للإفترانات المفردة في المرارة ربما تتحلل بالكائنات الحية الدقيقة في الامعاء الدقيقة (Microflora) و الجزء الأجليكوني (Aglycone) ربما يعاد امتصاصه فمعظم المواد المعاد امتصاصها من الامعاء تعود للكبد خلال الدورة البابية (Circulation Portal) ، و طالما ان جزء من الصفراء اعيد امتصاصه من الأمعاء ورجع للكبد ، فإننا نقول ان عندنا دورة (Enterohepatic circulation) الهرمونات فجزئيات الأحماض المرارية تمر علي الاقل بعشر دورات (Ent. H.C) قبل أخراجها في البراز ، فعندما تمسك أو تلتقط هذه المواد الغريبة والسموم في هذه الدورة فإن نصف حياتها البيولوجية وتأثيرها علي الكبد ربما يزداد معنوية .

١- الدورة الكبدية البابية فى الحالة العادية :

تتلامس أملاح الصفراء (من المرارة) فى الامعاء الدقيقة مع الكوليمسترول و الفوسفوليبيدات فى صورة سييلات و فى اللفائفى (ileum) و القولون الغريب (Proximal) فانها تنهار بالبكتيريا و تمتص بالدم البابى و تمتص الخلايا الكبدية أحماض المرارة المتكونة و تربطهم لتكوين أملاح أخرى . ثم يفرز مرة أخرى فى صورة ميسيلية بالمرارة. و تدخل أملاح الصفراء هذه الدورة الكبدية البابية الدموية ٢-٥ مرات/يوم .

والبيلروبين المرتبط يمرر خلال القناة المعوية وهنا يتحول بالبكتيريا الى يوروبلينوجين اعلنها بتهدم بالبكتيريا و يفرز فى البراز معطيا له لفتة الطبيعى. حيث ١٠ - ١٥% من اليوروبلينوجين المعوى يعاد امتصاصه من اللفائفى والقولون الى الدورة البابية وأغلبه يأخذ بخلايا الكبد ثم مرة أخرى يفرز فى المرارة كيبيلروبين وهذا يشمل الدورة البابية الكبدية للبيلروبين ، شكل رقم (١١-٤) .



شكل رقم (١١-٤) : للدورة الكبدية البابية للبيلروبين :

و حوالى ٢٠ % من اليوروبيلينوجين المعاد امتصاصه يظهر فى الدورة العادية ويفرز بالبول.

وتتمكن الخلايا الكبدية من إفراز المركبات الغريبة كالسموم خلال الصفراء والمواد الليبوفيلية تدخل المرارة من خلال الانتشار السلبى فى حين المركبات الغريبة كالسموم والملوثات القطبية تنتقل أساسا بعملية النقل بالمواد الحاملة الوسيطة (carrier-mediated) و التى تحتاج لطاقة .

و تفرز الجزيئات الذائبة فى الدهون و الموجودة فى الطور المائى للبلازما أساسا خلال الكلية و بنسبة قليلة فى المرارة .

والمركبات الغريبة القطبية كالسموم أو الملوثات أو العقاقير و كذلك المواد داخلية المنشأ والممثلات ذات الكتلة الجزيئية بين ٣٠٠ - ١٠٠٠ عادة ما تفرز بكميات كبيرة فى المرارة .

وبعض المركبات السامة و السموم البيئية تفرز عقب اقترانها بحمض الجليكوروبونيك بانزيمات جليكوروبونيل ترانسفيراز الميكروسومية . فالجليكوروبونيدات أكثر ذوبانا فى الماء ومعتمدة فى اعادة امتصاصها بالأمعاء و عقب تحليلها مائيا بانزيم بيتا-جليكوروبونيداز البكتيرى فان المواد الاكثريليبوفيلية تعود مرة أخرى و يعاد امتصاصها بالانتشار السلبى خلال مخاطية الأمعاء الليبينية إلى الوريد الدموى البابى أو تفرز فى البراز .

وتحدث اعادة الامتصاص للمركبات و المواد الغريبة التى دارت مع الدورة البابية الكبدية .

و تعتمد أهمية هذه الدورة على كمية المواد المفرزة للصفراء ، فإذا كان الإفراز كافى بالصفراء و اعادة الامتصاص مؤثرة فإن تأثير جرعة من مركب أو عقار معين يمتد كما فى حالة مركب ديجتوكسين بالإنسان .

و ربما ينتج أيضا فى بعض الحالات زيادة ثانية فى مستوى البلازما لبعض المواد فى المركبات ذات الكتلة الجزيئية أقل من ٣٠٠ فانه يلاحظ

افراز تتوسطه الصفراء لأنواع مختلفة و إعادة الامتصاص للمواد ذات الصفات الكوليفيليك (Colephilic) يأخذ مكانها فى القنوات الكبيرة الصفراوية . و مثل هذا الامتصاص ربما يعتبر زيادة اذا ما تلقت مخاطية الحويصلة المرارية.

وغالبا ما لعب الأحماض الصفراوية دور هام فى الانتقال الكبدى المرارى للمواد الغريبة والسموم فإفرازها يعتمد على أحماض المرارة و إذا كانت الاحماض غير كافية لأنبوبية قناة المرارة المشتركه (Cannulation of Common bile duct) لأفراز المرارة وهنا فان هذه المواد التى تعتمد فى إفرازها على الاحماض المرارية ربما (ديجتوكسين) .

٢- الدورة الكبدية البابية تحت تأثير المواد الغريبة :

يمكن أن يؤثر تعاطى المواد الغريبة كالمواد الكيميائية و السموم على الدورة الكبدية البابية من خلال الانتقال الكبدى المرارى (Hepatobiliary transport) أو إعادة الامتصاص المعوى (Intestinal reabsosion) . فالمواد التى تحت الانزيمات الميكروسومية بالخلايا الكبدية يمكن أسراع أو خفض إفرازها المرارى للمواد الذائبة فى الصفراء .

فعلى سبيل المثال الفينوباربيتال و بنزو (α) بيرين ، الأسبيرولاكتون (Spirolacton) وكيمويات أخرى يمكنها بأن تزيد معدل الإفراز وهى قادرة أن تعمل ذلك بزيادة التحول الحيوى كما فى حالة البيلاروبين داي ايثيل اسيتيل بسترول (Diethyl stilbestrol) و الديجتوكسين (Digiloxine) و الأندوميثاسين (Indo-methacin).

فبعد المعاملة المسبقة بالفينوباربيتال فإن السلفو برومو بنزين يفرز بسرعة بسبب زيادة الاقتران بالجليوثاينون و سعة الإفراز يمكن ايضا أن تزيد بأسراع النقل الكبدى المرارى وهو ما تم شرحه للعديد من المواد الذائبة فى المرارة (Bile - Soluble - Subs.) التى تشمل الايوسين (Eosin) و الداي بروموسلفيثالين (Dibromo sulfthaline) و التى لاتمثل .

والمحتاثات الاخرى مثل الهيدروكربونات المعكوسة و التى تشمل اليبفبولات المعكوسة تخمد الاقراز المرارى للمواد الغريبة بتدخلها مع امداد الطاقة للخلايا الكبدية. و الأخماج ربما أيضا يكرن سببه تنشيط التحول الحيوى أو بواسطة تعاطى المواد المخدرة مثل داي إينثيل أثير .

و تؤثر الدورة البابية الكبدية على التوزيع والتحول الحيوى و الأزالة للمواد الكيميائية المتاحة لها فاذا ما دخلت هذه الكيماويات أو المواد السامة الدورة البابية الكبدية فهنا تدخل للدورة الدموية الجهازية وبالتالي تطول فترة نصف حياتها (t₀₅) كالديجتوكسين و ميتيل الزنبق .

كذلك تتمكن ايضا الدورة البابية الكبدية من ازالة بعض السموم قبل الجهازية (pre systemically) و لهذا لا تصبح متاحة جهازيا على الاطلاق. وعندما توجد هذه المواد بتركيزات عالية فى البلازما تجد طريقها لأعضاء أخرى بالمرور (بالتفويت) من الدورة البابية الكبدية وهذا يفسر كيفما بعض المواد تؤخذ مع الغذاء فى الحيوانات الحاملة (Pregnant) وربما تصل الى كبد الاطفال (Liver fetal) وخاصة فى الأمعاء .

ويمكن للدورة الكبدية أن تعزز تأثير النشاط البيولوجى للمواد النشطة فى الدورة فالبنسلين على سبيل المثال يفرز فى الصفراء على صورته النشطة و هو ما يزيد فاعليته فى معاملة التهاب القولون (Cholangitis) .

فالتركيزات العاليه من المواد الغريبه فى الدوره البابيه ربما أيضا تزيد من خطورة التأثيرات السامه ، فعلى سبيل المثال الهيدروكربونات الأروماتيه عديدة الحلقات ربما تؤدى لأورام فى الكبد (L. tumors) ، فالبرومو بنزين يؤدى لتكزز بالكبد و حمض الليثوكوليك (Lithocholic) يؤدى لتلف كبير و تدهن كبدى ثم احتباس للصفراء .

والتأثيرات السامة لهذه المواد الكيميائية و التى تأثيراتها تكون خارج الدورة البابية يكون أخذها ضعيف من الدورة الدموية العامة إلى الدورة البابية مثل داي إينثيل ستيل بسترول (DES : Diethyl stilbestrol) . أو فاعليتها تدعم و تقوى ما اذا كان العكس يحدث : الرجوع من الدورة البابية الكبدية الى الدورة

الجهازية العامة وفي هذا المسار تكون الدورة البابية الكبدية هامة لفاعلية المواد المانعة للخلفه (Countra ceptives) و الديجتوكسين .

وبالدورة البابية الكبدية فان الجليكوسيدات تعود الى الدورة الجهازية العامة للمكان الذى تعطى فيه زيادة فى التأثيرات الكلية الممامة (Cardiotoxic effect) اذا كانت موجودة فى البلازما بتركيزات عالية .

٨- أجهزة الكبد الناقلة لأفرزات الصفراء العضوية :

أ- جهاز نقل الأحماض العضوية كوظيفة أساسية للكبد: و التى تم دراستها و اختبارها بالحقن الوريدى بمادة سلفو بروموفثالين (Sulfobromo phthaline) SBP أو أخضر الأندوسيانين (Indocyanine green : ICG) حيث بعد ٣٠ دقيقة تؤخذ عينة من البلازما لتقدير أى منها بعد حقنه حيث لا يوجد لها اثر لأفرازها بالصفراء وهنا يكون الكبد قد قام بوظيفة كما ينبغي .

ب- جهاز نقل المواد المتعادلة و أخراجها : فنجذ أن ٥٠% من المركبات العضوية الطبيعية تفرز بالصفراء خلال ساعتين بهذا النظام .

ج- جهاز تنظيمى لنقل و افراز المعادن للصفراء : فالرصاص مثلاً يفرز للصفراء حينما تكون تركيزه بالصفراء للبلازما ١٠٠ و يلاحظ أن المركبات ذات الوزن الجزيئى الصغير يكون افرازها بالصفراء أقل ما يمكن و العكس بالمركبات ذات الأوزان الجزيئية الكبيرة فان أقل تركيز منها يمكن تقديره بالصفراء ، فيروتين سيتوبلازم الكبد (Ligandine & protein) له قابلية عالية لعدد من الاحماض العضوية وهو هام لنقل الايونات العضوية فيرتبط هذا البروتين بمركبات الأزو المسرطنة أو الكورتيكوستيرويد (Cortico steroid) فى حين يرتبط الكادميوم ببروتين الميتالوثيونين (Metalothionine) بالكبد والكلية .

ويلاحظ أن نظام الإخراج الكبدى غير كامل التكوين بحدثنى الولادة والذى له أثره الفعال فى زيادة حساسيتهم عن البالغين لبعض السموم ، فمركب بيوبام (Puabam) يبلغ سميته ٤٠ مرة بحدثنى الولادة عن البالغين لعدم مقدرة الكبد على ازالته من البلازما فللزيادة فى الأخراج تساعد على خفض السمية

للعديد من السموم و ربما يعزى ذلك لعدم نمو آليات تكويس الانزيمات
الميكروسومية و تطور ميكانيكة الاخراج .

كما يلاحظ أن المواد المحفزة للانزيمات الميكروسومية تزيد من إنتاج
الصفراء مما يقلل بدوره من سمية العديد من المركبات السامة مثل
الجليكوزيدات القلبية (Cardiac glycosides) السامة للقلب كذلك مركبات الزئبق
و من أمثلة هذه المواد المحفزة : ٣, ٤ بينوبيرين (4,3-Penopyrine) و
مركب ٣-ميثيل كولا نثرين (3- methyl Colanthrene) و الاسيبرونولاكتون
(Spironolactone) و مركب بريجندون-١٦-كاربونتريل (16- Pregnenon-
carbonitrile)

فألية الأسترويدات المحفزة (اى مركب: Spironolactone) ترجع لزيادة
الإفراز المرارى علاوة على أن تمثيل الاسترويد بالجسم الى ثيوخلات ،
وكاتريون (Canreone) حيث ترتبط الثيوخلات بالزئبق فتقلل تركيزه الكلى
بالجسم فيحميه من التسمم.

الباب الخامس

تقسيم السموم و الملوثات البيئية

تبعاً

لمكان إصابتها للكبد

مقدمة

برغم وظائف الكبد الايضية والإفرازية إلا أنه ضعيف للغاية للمواد المؤذية له (harmful) وهذه حقيقة بالخاص مع الخلايا اليراثية العالية التمايز (highly differentiation) والتي تسمح للعضو بانجاز وظائفه المتخصصة .

وتتضارب الوظائف الكبدية فإذا ما حدث تداخل مع عمليات التمثيل بالخلايا الكبدية أو إفراز الصفراء عقب التعرض الحاد أو المزمن للسموم الكبدية تكون النتيجة أضرار حادة كالسمية الخلوية (Cyto toxic) أو الاحتباس المراري (chole static) أو أضرار مزمنة مثل التهاب الكبد المزمن و موت موضعي (تتركز) تحت حاد بالكبد أو يتدهن (steatosis) أو تفسر الدهون (phospholipidosis) أو التليف (cirrhosis) ، أو أذى بالوعية الكبدية (hepats vascular lesions) أو أورام (Tumors) أو أضرار ورمية محبة (granulomatous lesions) .

الفصل الأول

١- كيمويات تسبب تغيرات بالخلايا الكبدية :

١-١-١- موت خلايا الكبد

١-١-١-١- تلف الميتوكوندريا

١-١-٢- تلف الليسوسوم

١-١-٣- تثبيط تخليق البروميد

١-١-٤- الارتباط مع الجزئيات الكبدية

١-٢- تراكم الدهون

١-٢-١- تخليق وافراز الجليسيريدات الثلاثية

١-٢-٢- اضطراب الوظيفة الكبدية :

١-٢-٢-١- زيادة تخليق الاحماض الدهنية

١-٢-٢-٢- خفض أكسدة الاحماض الدهنية

١-٢-٢-٣- نقص انتاج الليبوبروتينات

١-٢-٢-٤- التدخل مع الاكسدة الميتوكوندرية للاحماض الدهنية .

١-٢-٢-٥- تثبيط تخليق البروتين

١-٢-٢-٦- التدخل مع الميثونين والكولين

١-٢-٢-٧- اتحاد عدة عوامل

١-٢-٢-٨- التدخل مع تخليق البروتين

كيمواويات تسبب تغيرات في الخلايا الكبدية

١-١- ومن الاهمية بمكان الاخذ في الاعتبار في هذا الصدد صعوبة تقسيم المواد الغريبة السامة كبديا تبعاً للآليات الخاصة بتأثيراتها السامة ، فالمعلومات ليست كافية لكل آلية. والجدول التالي يوضح المواد الغريبة والعقاقير الشائعة وتأثيراتها الكبدية .

جدول رقم (١-٥) : أمثلة لبعض المواد الكيميائية التي تحدث علات القسم الكبدى :

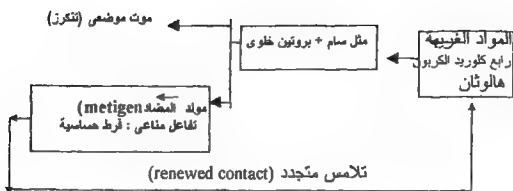
العلة (الاضطراب)	المواد المحثة
التهاب كبدى حاد (acute hepatitis)	أيسو نيزايد (isaniazid) ، ريفاميسين (rifampicin) ميثيل دوبا - ميتوتركات - سيكلوسبورين ()
التهاب كبدى شديد	أسيثامينوفين - هالوثان
التدهن الكبدى (steatosis)	نتراسيكلين - ميتوتركسان
احتباس الصفراء (cholestasis)	هرمونات جسنية (استروجين) اندروجين (androgens) بروجيسترون (progesterone) - كلوروبرومازين (chloropromazine) - تولبيوتاميد (tolbutamide)
التهاب كبدى مزمن (chronic hepatitis)	أوكسى فينيساتين (oxyphenisatin)
تليف كبدى	استرويدات مثبطات التبويض (ovulation inhibitors) الكالويدات البيروليزدين (pyrrolizidin alkaloids)

٢-١- وعموماً فالكيمويات المؤدية لأصابة الخلية بصفة عامة تظهر هذه الحالات المتعاقبة التالية :

امتصاص وتحول حيوى للمركب الاصلى الاولى حيث يتحول لممثلات بسيطة كما فى ايونات النترينيم والكاريين فترتبط تساهميا مع الجزئيات الكبيرة كالبروتينات والاحماض النووية والعوامل المساعدة والليبيدات والسكريدات العديدة ومن هنا تتدخل مع وظائف الخلية. ويساهم فى هذه التحولات الحيوية نظام الميتوكروم ب٤٥٠- مونواكسيجنيز وعملية الحث الحيوى بمعاملة سابقة بالفينوباربيتال أو ٣- ميثيل كولانثرين.

٣-١- أما من حيث التأثيرات المباشرة والغير مباشرة للكيمويات والمواد الغريبة المسببة لاصابة الكبد. فالتسمم الكبدى المباشر فالمودى لإزاء أولسى ناتج عن الاضطراب فى تمثيل الخلية بالمواد الفوسفورية أو حمض التلنيك . أما التسمم الكبدى الغير مباشر والذي يظهر تأثيرات متداخلة مع تمثيل الخلية وفى النهاية يؤثر على فقد الخلية . مثل احتباس (ركود) الصفراء والناتج عن المواد الاسترويدية المانعة للحمل (Contraceptive) وحمض الليثوكوليك .

٤-١- و بالإضافة الى التسمم الكبدى الداخلى (Intrinsic hepatotoxins) فهناك ايضا مواد تظهر تأثيرات تسمم الكبدى بألية مناعية immunological (mechanism) فالمواد نفسها أو أحد ممثلاتها يتفاعل مع مكونات الخلية الكبدية . الشكل التالى رقم (٥-١) يشرح الاختلاف فى الميكانيكية بين التسمم الكبدى المباشر والتسمم الكبدى والذي تأثيراته ناتجة من التداخل مع النظام المناعى .



شكل رقم (١-٥): السمية الكبدية المباشرة والوسيطات المناعية

١-٤-١-١- الآلية البيوكيميائية (Biochemical mechanism): وفيها تتحول المركبات الثابتة بالأنزيمات الميكروسومية إلى مواد مؤلفة (alkylating) أو أريلية (arylating) أو مأسئة (acetylating) وترتبط مع الجزيئات الكبيرة الأساسية وهنا تسبب موت موضعي (تتركز) كارتباط الممثلات السامة على سبيل المثال بالجلوثاثيون كما في حالة الأسيتامينوفين ولهذا فعدم وجود جلوثاثيون كافى لازالة سمية الممثلات (detoxifying) يقود لتسمم الكبد وخطورة الموت الموضعي يزداد بالمعاملة المسمية بالمواد المحددة للأنزيم مثل الفنتوباربيتال وتخفض بالأنزيمات المثبطة (كما بالصيام) . وغالبا ما تكون الاستجابة معتمدة على الجرعة ويمكن تتبعها أو ربما تكون غير متتعة كما في حالة مركب أيسونيازيد (isoniazid) عندما يتعاطى مع ريفامبيسين .

والاختلاف في إصابة الكبد بالمواد الغريبة يبنى جزئياً على الاختلاف في تمثيل نفس الحيوانات العملية فإن الموت الموضعي (التكنرز) الكبد يمكن حثه بتعاطي جرعة صغيرة من أيسونيازيد بعد المعادلة المسبقة بالفينوباربیتال فنشاط الفينوباربیتال على السيتركروم ب ٤٥٠ كعلاج تزيد تكون الممثل النشط المؤدى لتسمم الكبد.

١-٤-٢- آليات المناعة (Immunological mechanisms) :حيث يمكن للمادة الغريبة أو أحد ممثلاتها الارتباط بمكونات الخلايا الكبدية وهنا تظهر صفات مولد المناعة (antigen) والذي ربما يستحث (sensitize) خلايا الليمف والتعرض المتجدد لهذه المادة ربما يسبب تفاعل مناعي متأخر في صورة موت موضعي للخلايا الكبدية. و الاختلافات في التحولات الحيوية ، تلعب دور هام كالتحول التأكسدي للهالوثان (halothane) والذي ربما يعود لفرط الحساسية على سبيل المثال .

١-٤-٣- آلية احتباس (ركود) الصفراء (Cholestatic) :فتصاحب سمية الكلوربرومازين (Chlorpromazine) مرض احتباس الصفراء وتفاعلات خلوية وتسمم كبدى مباشر. ونشاطه يتركز أساساً على أغشية الخلايا الكبدية حيث تحدث انخفاض في تنفق أحماض الصفراء أو فقد الأحماض المرارية لخلل في قنات الصفراء.

بالأضافة لذلك تثبط مضخة الصوديوم/ بوتاسيوم وعملية هيدروكسلة الكوليسترول إلى أحماض صفراوية. فمجموعة الكلوربرومازين و التى تشمل العقاقير المضادة للروماتيزم (anti-reumatic) وكذلك العلاج بالكيماويات (Chemotherapeutics) وموققات الخلية (cytostatics) والمواد المضادة للثيرويد (antithyroid) والمواد المضادة لعدم الانتظام (antiarrhythmic) والمسود المسهلة والمواد المضادة للمثلاث (antimetabolites) .

- انهيار سمية المركب أو إصابة مبكرة خلوية
- أو تغيرات غير
- تغيرات خلوية تعقبها في بعض الاحيان موت خلية

هناك العديد من طرق التقسيم للضرر الذي تسببه المواد السامة للخلاية الكبدية تبعاً لنمط ضررها سواء أكان في صورة ضرر موضعي (Local) بمنطقة معينة (كالمنطقة المركزية أو المحيطية) أو في صورة ضرر مساحي (massive necrosis) أو في صورة احتباس للصفراء، أو في صورة خمود (atrophy) أو فساد خلوي (degeneration).

ومن أمثلة الكيماويات المؤدية لتغيرات في الخلايا الكبدية:

١-١-١ كيماويات تسبب موت خلايا الكبد : حيث يعتمد ظهور استجابة خلايا الكبد (الأعراض) على قيمة الجرعة (Dose dependant) . وتكون التغيرات (الموت) الناتجة كاستجابة موضعية في صورة موت موضعي (Local necrosis) أو في صورة كبد متدهن (Fatty liver) لتراكم الدهون ولكن هذه التغيرات غير مصحوبة بالتهاب كبدى (Hepatitis). ويمكن التنبؤ بحدوث هذه التغيرات أو تكرار حدوثها بالعديد من الحيوانات المعرضة للمرة الثانية (Reproducibility) . ويعد هذا الضرر من أحسن نماذج الإصابة النموذجية للكبد برابع كلوريد الكربون .

حيث يعود موت خلايا الكبد حالة متقدمة للأصابة ، فلا تعود لحالتها الطبيعية وتظهر بقايا الخلايا الميتة بدون نواة ويرجع موتها لتثبيط خطوة أو أكثر من مسارات أيض حمض الريبونيوكلريك (RNA) أو حمض الديزوكسى نيوكليوليك (DNA) أو نتيجة إنتاج بروتين ضار بالنواة أو بالاندوبلازم الشبكي أو فى الليسوسوم فيتحلل ذاتياً لمستزاف الأدينوسين ترى فوسفات (ATP) واليوريدى ترى فوسفات (UTP) أو لعدم اتزان بين الصوديوم و البوتاسيم بين خلايا الكبد والدم .

١-١-٢ كيماويات تسبب تلف الميتوكوندريا (Mitochondrial damage) : وذلك نتيجة عدم ازدواج تفاعل الأكسدة الفوسفورية فلا تتكون جزيئات (ATP) وهو ما يحدث بالايثيونين (Ethionine) أو لتراكم الكالسيوم بتركيزات مرتفعة بالكبد نتيجة التعرض لرابع كلوريد الكربون فتأخذ الميتوكوندريا الايونات الزائدة من الكالسيوم مسببة تغيرات غير عكسية بالاندوبلازم الشبكي فتتحطم وتُخرب. كذلك تُخرب الميتوكوندريا عند تعرضها للهيدرازين

والفوسفور والداى ميثيل نيتروز أمين والداى كلوروأيثيلين والبيريليوم والبيروليزدين (Pyrolyzidine) والسيلينيوم (Selenium) ف لوحظ ارتفاع تركيز السيلينيوم بافراد جنوب افريقيا و فلسطين وكندا وفنزويلا وروسيا و ايرلنده حيث يوجد أقصى تركيز فى الكبد (١٥ مللج) بينما تحتوى البلازما على ١٥٠ ميكروجرام/لتر ووجوده بالانسان يقبه مرض الكيشان (keshan) الهادم والمنكرز لخلايا الكبد. ويدخل السيلينيوم بانزيم الجلوتاثيون بيرواكسيدز الذى يعمل على ازالة فوق أكسيد الهيدروجين ويمنع تأكسد الدهون و ترنخها ،وتظهر أعراض التسمم به كصلادة و تصلب المفاصل وفقدان الشعر بمؤخرة الرأس والعنق . أما النحاس (Copper : Cu) فيؤدى شرب مياه ملوثة أو غذاء ملوث بالنحاس الى امتصاصه بالامعاء (١مللج) معتمدا فى ذلك على البروتين المرتبط معه الاليومين (Metallothionine) وبألية غير واضحة لأن ولكن لامتصاص النحاس علاقة بالزنك والكادميوم . وسرعان ما يرتبط بالفالوجيولين (سيرولوبلازمين Ceroloplasmine) وتخزن فى الكبد كبروتين كبدى نحاسى (Hepato cupreina) حيث يطلق على هذا البروتين بروتين كرات الدم الحمراء (Cerebroocuprin) أو بخلايا الاعصاب فيطلق عليه اسم (Cytocuprin) .

كما يدخل فى عمل السيوكروم أوكسيدز و الأسكوربيك أوكسيدز و التأثيروسينز واليوريكيز وضرورى لعمليات تمثيل الطاقة وتكوين الهوجلوبين كما يحسن امتصاص الحديد من خلايا جذر الامعاء وتحركه من الكبد للبلازما لبناء الهوجلوبين. وزيادة مستواه بأنسجة الكبد والدم يؤدى لمرض ويلسون (Wilson) لحدوث تغيرات بنسيج الكبد والمخ فيتراكم بالكبد والدم و قرنية العين والكلى والمخ ويعالج بالمواد المستحلبة (Penicillamine) والزنك الذى يزيد افرازه خارج الجسم عن طريق البراز مع الصفراء أو البول (٤%) .

١-٢-٢- تلف الليسوسوم (Lysosomal damage) :نتيجة موت الخلايا به للتسمم بزابع كلوريد الكربون أوالاتيينوتين أوالداى ميثيل نيتروز أمين أوالفوسفور أوالبوتونيوم وليس بزيادة افراز انزيمات الليسوسوم حيث تنفرد بوقت متأخر من حدوث التسمم .

١-٣- تثبيط تخليق البروتين (Protein Synthesis Inhibitor) حيث وجد أن الإيثيون يثبط تخليق البروتين وذلك لتثبيط عملية اتحاد الأحماض الأمينية مع الميكروسومات لنقص الأدينوسين تراهي فوسفات (ATP) فيحصل الأيثيوم محل حمض الميتوئين مكونا ٣- ادينوجلوثيرين والذى يتصيد الأدين الموجود بالخلايا فيقل انتاج الأدينوسين تراهي فوسفات ومن هنا تتراكم الجليسيريدات الثلاثية بالكبد .

وبعد تثبيط تخليق البروتين يختفى الميتوبلازم القاعدى وتظهر الفجوات الميتوبلازمية (رابع كلوريد الكربون). كما يظهر الاثيوبلازم الشبكي غير طبيعى مع ارتقاء جدر الخلايا وعدم تحديدها (كما يظهر عقيب الحقن بالداى ميتيل نيتروزامين والداى ميتيل أمينو بنزين ومركبات الأزو و الثيو أسيتاميد و الجلامتوز أمين و الايثيونين) .

كذلك يثبط ميتيل نيتروز أمين الميكروسومات نتيجة فقد حمض الريبونيو كليك (RNA) المرسل من البولي ريوسوم لحدوث ميتله (في حين ان رابع كلوريد الكربون يقلل اتحاد الأحماض الأمينية مع الألبومين أو الفيبرينوجين ولا يثبط انتاج (RNA) أى أثره على الريبوسوم غير عكسى بعكس ما يحدث مع الايثيونين والبيورميسين وهو ما يفسر موت الخلايا الكبدية .

١-٤- الارتباط مع الجزئيات الكبدية (Binding by macromolecules): فالأبيض الكبدى لا يؤدى لتكوين مركبات حامله بل يؤدى لعمليات الكله وأريلة وأسئلة قادرة على الارتباط المزدوج مع الجزئيات الكبيرة مكون معقدات قليلة النشاط قد تعود لحالتها الأولى بزوال المؤثر أو تغير ترتيبها وتكون رابطة زوجية مع تكوين معقدات نشطة (مع البروتين أو الدهون أو الجليكوجين أو الأحماض النووية) فتقوم بتثبيته النظام الخلوى للأعاقه فيكون الضرر موضعى (تحتطيم السيتوكروم ب-٤٥٠ والشبكة الاندوبلازمية) أو اضطراب يؤدى لموت موضعى .

١-٢- تراكم الدهون (Lipids Accumulation) وتدهن الكبد (Fatty liver) : يحدث بالكبد كثير من التغيرات الحيوية للسموم المهاجمة له وقد يحولها لمواد وسيطة نشطة تؤدى لحدوث موت للخلايا بنوعية كما سبق أو لحدوث

تتدهن الكبد لعاقة تمثيل الدهون أو لعدم التوازن فيها حيث يحتوى الكبد الطبيعى على ما يساوى ١٥% من وزنه دهن ، أو لحالات مرضية تؤدي لتراكم الجليسيريدات الثلاثية فتبلغ ٥٠% فى دورتها فلاحماض الدهنية الحرة والمرتبطة مع الاليومين تتحرك مع الدم بانتظام من الانسجة الدهنية حتى الكبد فيؤكسدها و يحولها لجليسيريدات ثلاثية (بالاضافة الى الفوسفوليبيدات والكوليسترول وأسترته المرتبطة بالجلوبيولين كحامل) لتعطي ليوبروتين منخفض لكثافة جدا (VLDLP) (Density Lipo protein) وهنا يتمكن الكبد من خراجها للدم ثم يعيد الكبد سبكة البوبروتين المستعمل فى الليوبروتين منخفض لكثافة كمسار مساعد لوجود الانزيمات الضرورية لذلك الكبد ، شكل رقم (٥-٢) .

و يمسك الكبد مفتاح الموقف (Holds a key position) فى تمثيل الدهون فالتغيرات فى تمثيل الدهون ربما تقود لزيادة المحتوى الدهنى للخلايا البرانشيمية بالكبد فالكبد الطبيعى يحتوى على ٥% دهن فى حين يحتوى الكبد المتدهن فى حالته الخطرة على أكثر من ٥٠% دهن فى صورة جليسيريدات ثلاثية .

ولهذا فمصطلح التغيرات التدهنية لخلايا برانشيمية الكبد يستخدم اذل بلغت كمية الدهون حد رؤيتها بالميكروسكوب الضوئى . حيث تتصف الخلية الخلايا البرانشيمية لكبد هنا بوجود حويصلات (vacuoles) مستديرة فارغة مضينة فى السيتوبلازم حيث يتفاوت حجمها من حويصلات مرئية بصعوبة لحويصلات كبيرة تكونت بواسطة اندماج الحويصلات الصغيرة معا (macro vesicular steatosis) .

وربما يؤثر التدهن تأثيرا كاملا على الاسنات (acinus) أو على مناطق خاصة مثل المنطقة رقم ١ (periportal: one) أو المنطقة رقم ٣ (Centrilobular) وهنا يظهر الكبد متضخم وبلون أصفر شاحب والذى يظهر منشرا أو بصورة مناطق (جرز) منفردة معتمدا على الموضع فى الاسنة . كذلك تظهر حوان الكبد أكثر استدارة وملمسها يكون طرى (Softened) . وهذا الارتشاح الدهنى (Fatty infiltration) ربما يكون نتيجة للفساد الخلوى الكبدى ، جدول رقم (٥-٢) والذى يعطى العديد من الأمثلة للمواد الكيميائية والعوامل التى تحت الدهن .

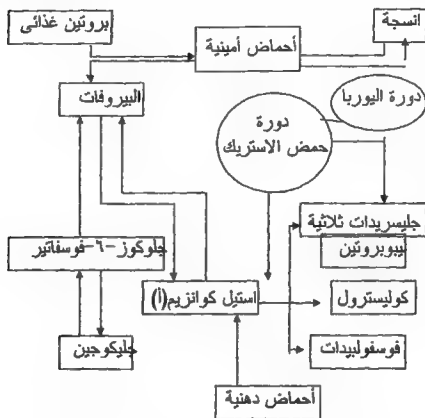
وغالبا ما يكون التدهن الحادث نذير لأضطرابات أكثر خطورة كما فى حالة الايثانول و الميثوتركسات حيث يكون هناك ترسب مميز وواضح بين الحويصلات الدقيقة والكبيرة فالتغيرات فى الحويصلات الدقيقة تشمل الاشكال الاكثر من حادة من الفساد الدهنى . فالتغيرات الدهنية بالكبد والناجمة من حث التمثيل (Glucocorticoid) للدهون من مخازنها فالميثو تركسات تسبب ايضا تغيرات دهنية بالرغم من ظهور التليف (Cirrosis) بصورة خطيرة . وأنزيم الاسباراجنيز كمضاد للتمثيل يسبب تدهن فى ٥٠ - ٩٠ % من المرضى

وتكون الضرر عادة عكسى كذلك فالمعاملة بمركب بيروميسين (puromycin) كعقار ضد التمرطن ربما يصاحب بتراكم دهنى . أما تراكم الفوسفوليبيدات (phospholipidosis) والمميز بوجود انتفاخ ، وخلايا كبدية رغوية والأخيرة تلاحظ ايضا فى خلايا (kupffer) وخلايا الكبد الخارجية (Extrahepatic cells).

و لوحظ ذلك عقب تعاطى ٤,٤- داي ايثيل أمينو اتيوكسى هكساسايتيرول كعقار موسع للأوعية القلبية كذلك عقب تعاطى للكاثيونات الأمفوفيلية (Amphophilic Cation) لتفاعلها مع فوسفوليبيدات الخلايا وعالية يحدث الكبد كثير من التغيرات الحيوية لجزيئات السموم المهاجمة له وقد يحولها لمواد نشطة وسطية تؤدي لحدوث موت موضعى بالخلايا .

وتتحرك الدهون من مخازنها تحت سيطرة غدة الادرينال والى تنشطها تنفرد كمية من الكاتيكل أمين وعليه ينعكس مستوى الجليسيريدات الثلاثية بالكبد باى وقت للتوازن بين معدل الامداد الخارجى الزائد (Over Supply Exogenous) ومعدل تخليق الأحماض الدهنية بالجسم ومعدل أكسدة الأحماض الدهنية الحرة ومعدل إفراز الجليسيريدات الثلاثية من الكبد لنسيج آخر.

الجليسريدات الثلاثية أو الليبوبروتين وربما تكون هناك زيادة في تخليق الجليسريدات الثلاثية أو تجزئيات ليبيدية أو أن تخليق المكونات البروتينية للجزيئات مثبط . وربما تكون النتيجة أن المكونات الليبيدية و البروتينية ليست مماثلة . وهناك احتمال ثانى وهو أن افراز الليبوبروتينات المتكونة يكون منخفض (impeded) والشكل التالى رقم (٢-٥) يوضح المسارات التمثيلية للبروتينات والسكريات والدهون فى الكبد



شكل رقم (٢-٥) : المسارات التمثيلية للبروتينات والسكريات

والدهون فى الكبد

وعندما تكون وظائف الخلية الكبدية عادية فإن الكدهن ربما يتطور كنتيجة لزيادة الأمداد بالاحماض الدهنية الغير ماسترة والتي يمكنها الانتقال والارتباط بالليپومين ويكون منشأها الخلايا الدهنية (Adipocyte: Fat cell).

وتتفرد الدهون في الدم كنتيجة لنشاط الليباز الموضعي والمتحكم فيه بواسطة مستوى الاينوسين مونوفوسفات الحائقي (cAMP) ، فمستواه في الخلايا الدهنية يرتفع إذا ما نهض أنزيم أدينيلات سيكليز (Adenylate Cyclase) أو ثبت أنزيم (cAMP-Phospho diesterase) .

كذلك فالغذاء دائما ما يمد بالدهون خاصة تحلل الجليسيريدات الثلاثية مانيا لأحماض دهنية غير ماسترة تؤخذ بالخلايا الكبدية. والاضطمة الغذائية الغنية بالدهون (Hyper lipidemic) والناجمة في الفساد الدهنى بالكبد غالبا ما يصاحب بأخذ غير مترن من مكونات أخرى مثل أخذ البروتين المنخفض نسبيا.

ويؤدي تعاطي الفينوبارييتال لزيادة سريعة في امتصاص وانتقال الأحماض الدهنية الغير مأسرة وهو ما يؤدي لتدهن الكبد و الأخذ المزمّن للفينوبارييتال يؤدي لتدهن الكبد من خلال زيادة تخليق الجليسيريدات الثلاثية الفاتجة من زيادة في إنتاج الأحماض الدهنية الغير مأسرة من أستيل كواتريم (١) و بعد كل هذا والفينوبارييتال ينشط (SER) .

١-٢-٢- اضطراب الوظيفة الكبدية: حيث توجد اسباب عديدة لأضطراب الوظيفة الكبدية كالزيادة في نقل تركيزات البروتين بالفينوباريتال والمؤدية لتهتك الكبد واهم أسبابها:

١-٢-٢-١- زيادة تخليق الأحماض الدهنية الحرة : فتهن الكبد ربما ينتج من زيادة تخليق الاحماض الدهنية الحرة من الأسيتيل كو أنزيم (أ) . فأي زيادة ربما يسبب نقص في الأحماض الدهنية الأساسية أو تسهم كحولى حاد أو نقص في الثريونين (threonine) أو تعاطى الفينوبيتال .

١-٢-٢-٢- خفض أكسدة الأحماض الدهنية : فالفسفور الأبيض والإيثونين (ethionine) تسبب تدهن بواسطة انخفاض في أكسدة الأحماض الدهنية فتتقص الكولين له نفس التأثير كذلك فعدة فيتامينات (نياسين (Niacin)

ريبوفلافين ، حمض البانتوثنيك (panthothenic) وفي إنتاج العوامل المساعدة
لأكسدة الأحماض الدهنية أو النقص في هذه الفيتامينات أيضا تنتج في الفساد
التدهنى .

١-٢-٣- نقص إنتاج الليبوبروتينات : ربما يرتفع الدهون الكبدى
أيضا كنتيجة لانخفاض الليبوبروتين فعلى سبيل المثال ربما تنخفض تخليق
الليبوبروتين (لان بعض المكونات الأساسية ناقصة أو لان بعض التركيبات
(SER - جسم جولجى) مضطربة والمتضمنة فى تخليق الليبوبروتين . كما
أن بعض الفوسفوليپيدات تلعب دورها الهام فى اتحاد الأجزاء الهيدروفيلية
والهيدروفوبية للجزيئات الكبيرة من الليبوبروتين . و الفوسفوليپيدات الأقل
إتاحة هى الأقل تكوينا لليبوبروتين . فعلى سبيل المثال يختص تخليق
الليستين هو السبب الرئيسى لتدهن الكبد فى حالة لنفى الكولين .

١-٢-٤- التداخل مع أكسدة الميتوكوندريا للأحماض الدهنية : فيتداخل
الكلور تتراسيكلين والاكسى تتراسيكلن مع الأكسدة الميتوكوندرية للأحماض
الدهنية ومع تخليق الليبوبروتينات . وهذا يؤدي لاضطراب عزل وفصل
الجليسريدات الثلاثية . والتغيرات الملاحظة مماثلة لتلك الموجودة للحمل
المحث بالتدهن (Pregnancy induced st.) وقطرات الدهون الدقيقة فى
الحويصلات تكون موجودة فى السيترولازم فى مركز الفص مع تتركز
موضعى .

١-٢-٥- تثبيط تخليق البروتين : بعض المواد الكيميائية تسبب تدهن الكبد
بتثبيط تخليق البروتين . وهى للمواد السامة تنتج بواسطة : *A manita*
phalloides فتوقف تخليق حمض الريبونيكليك المرسل (mRNA). ويثبط
الايثونتين تكوين أمينو أستيل - ت - حمض ريبونيكليك (Amino Acetyl
t-RNA) كذلك تثبيط بيوروميسين (puromycin) والتراسيكلات ارتباط
حمض الريبونيكليك الناقل الى تجزيئات الريبوسومال . كذلك يثبط تخليق
الأوبروتين (Apoprotein) وكذلك يحدث نقص فى سلسلة الليبوبروتينات
العالية الانخفاض (VLDL) ممبيا تغيرات كدهنية .

١-٢-٦-التداخل مع الميتوئين والكولين : إن تأثير الميتوتركسات المتدهن يكون نتيجة لتداخل مع الميتوئين و الكولين وكذلك تثبيط تخليق البيورين وقواعد البيريميدات .

١-٢-٧-تأثير اتحاد و عدة عوامل: بحث رابع كلوريد الكربون التدهن الكبدى ويسبب اتحاد عدة عوامل . ففي الحيوانات التجريبية الصائمة فان رابع كلوريد الكربون قادر على خفض تركيز الجليسيريدات الثلاثية فى البلازما خلال ٣٠ دقيقة . وبعد ساعتين من تعاطى رابع كلوريد الكربون فان الجليسيريدات الثلاثية فى خلايا الكبد يمكن ملاحظتها كذلك رابع كلوريد الكربون على تراكم الاحماض الدهنية خلال :

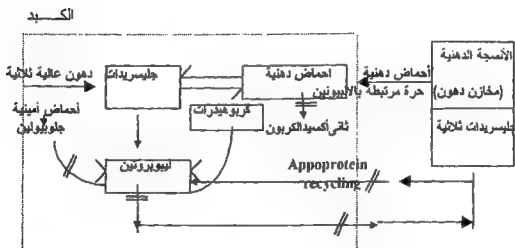
- يتطور تراكم الجليسيريدات الثلاثية وهو ما يعزى الى انخفاض افراز الليبوبروتين يتداخل مع نظام (tubulin) وهذا النظام هو المسئول عن نقل الليبوبروتينات و يلعب ضغط الأكسدة دور هام فى هذه العملية وهو ما يسبب زيادة الإمداد بالاحماض الدهنية الغير ماسترة (NEFA) .

- يصبح تثبيط تخليق البروتينات كسبب لإتخفاض تخليق الليبوبروتين فى نفس الوقت فإن الأحماض الدهنية تقل . كذلك فهناك دلائل على أن رابع كلوريد الكربون يعد انفراد الجليسيريدات فى الثلاثية من الكبد .

١-٢-٨-التداخل مع تخليق البروتين: فانزيم الأسباراجيناز (Asparaginase) يؤدي لأضطراب فى تخليق البروتين من خلال عملية إزالة الأمين (De amination) للأحماض الأمية كالأسباراجين وهذا ما يحدث على وجه الخصوص فى حالة النمو الوريدى بالخلايا . كما يلاحظ تدهن كبدى فى حوالى ٥٠ - ٩٠ % من المرضى.

ويؤدى رابع كلوريد الكربون و الأيثونين والفوسفور لزيادة فى تكوين الدهون (Lipolysis) حيث الإنزيمات الخاصة بذلك موجودة بكثرة بالكبد ويعتقد أن تكوين الليبوبروتين منخفض الكثافة هو العامل المحدد لذلك تحت سيطرة غدة الأدرينال . كما يعين أيض الدهون تشوهات أغشية الخلايا الغنية بالفوسفوليبيدات فتراكم الجليسيريدات الثلاثية لإعتاق عملية تكوين الليبوبروتين على الكثافة كأساس للعمليات البيوكيميائية المسؤولة عن تدهن الكبد بحمض الاورتيك .

أما التعرض للنيونين فيؤدي لانخفاض الأدينوسين ثلاثي فوسفات (ATP) فتتدهور خلايا الكبد أبونات البوتاسيوم فيقل بالتالي نقل الايوروبوتين خلال أغشية الكبد (ويتعاطى الادينين مستوى البوتاسيوم ويعود لطبيعته) ، شكل رقم (٥-٣) .



شكل رقم (٥-٣): دورة الجليسيريدات الثلاثية وعلاقتها بتدهن الكبد وتوضح

انتقال الأحماض الدهنية الحرة من مخازن الدهن للكبد بعد سد

مصادر التمثيل لوجود سموم كبدية .

وزيادة تخليق و أسترة الأحماض الدهنية بالجسيمات العضوية والكروية بداخل خلية الكبد كتنجبة لتعاطي الكحولات يحدث انحراف مبدئي في جهد الاختزال (Redox) فيزداد (NADH / NAD) مصحوبة ببعض الشذوذ لاحتمال تكوين الحوض الدهني زيادة تكوين الجليسيريدات الثلاثية كأحدى أسباب تدهن الكبد (فالحقن بالبرازولين يمنع تدهن الكبد لتثبيط أنزيم كحول ديهيدروجينيز).

كذلك سد انحراف الترايز جليسيريد الكبدى للبلازما مـا هو الا الأحماض
الميكائىكى لتدهن الكبد عقب التعرض لرابـع كلوريد الكربون والاىثيونين
والفوسفور واليودومايسين وحمض الاوروتيك وعدم كفاية الكولين وهنا
يتوازى تراكم الجليسيريدات الثلاثى بخلايا الكبد مع لبيبات البلازما والبروتين
الدهنى بالبلازما .

وتشير الادلة بان الاىثيونين ورابـع كلوريد الكربون يسبب هبوط مستوى
البوبروتين ويبدو أن جزئى البروتين الدهنى منخفض الكثافة هو المتأثر
وبعد هو الجزء الرئيسى المتشابه فى نقل الجليسيريد الثلاثى الكبدى بالنسيج
الخارجى للكبد ولا تزال خلايا الكبد فى وجود هذا الدهن تؤدى وظيفتها
كخليه الكبد العاديه وان لم تؤدى وظيفتها بكفاءة اكبر فإنها تكون فى حاله
اعتماد لاتقسام الخلية وهنا يكون السؤال : هل زياده تراكم الدهون مدمر فى
حد ذاته ؟

الفصل الثانى

كيمياويات تسبب احتباس (ركود) الصفراء

بين

المرارة و الكبد

كيمائيات تسبب الصفراء بين المرارة والكبد (Intrahepatic Cholestasis):

٢-١- لا يعتمد ظهور استجابة خلايا الكبد والتي تكون في صورة يرقان (Jaundice) على الجرعة المعطاة والناجمة عن زيادة الإفراز الصفراوي الكبدي (Extrahepatic biliary excretion) نتيجة ركود (Stasis) في الصفراء وتمدد القنوات مع نقص تتابعي في الخملات الدقيقة (Microvilli) . ولا يمكن التنبؤ بتكرار حدوث مثل هذه التغيرات بالعديد من الحيوانات المعرضة مرة أخرى .

وعليه فتطور احتباس الصفراء يكون نتيجة اضطراب في الانتقال وأقتران البيلروبين نتيجة ركود الصفراء (stasis) كما سبق أو لتلف في المرور الصفراوي (biliary passages) مثل ما يحدث مع المضاد الحيوي ريفا أميسين (Rifampicin) حيث غدت زيادة في كمية البيلروبين الموجود وبدون أي أدنى كبدي .

٢-٢- و احتباس الصفراء يكون معتمدا على مكان التداخل مع الإفراز المراري ، خارج الكبد (extra hepatic) أو داخل الكبد (Intra hepatic) والتغيرات المورفولوجية تشمل زيادة في كمية الصفراء في خلايا الكبد وقتل الصفراء حيث تتسع قنوات الصفراء وتمتلئ بالصفراء .

أما الخلايا الملتزمة وحيدة النواة فترتفع ويحدث التهاب نشط في قناة الصفراء مع تزايد (proliferation) ربما يحدث في الثلاث البابي ثم يحدث تليف بابي وربما يتطور لتليف مراري إذا ما امتدت حالة الاحتباس .وتكون الشواهد هي زيادة مستويات مكونات الدم و التي تفرز عاديا في المرارة : البيلروبين المرتبط بالأحماض المرارية وأملاح المرارة .

أما التركيزات المنخفضة من أحماض وأملاح المرارة بالأمعاء الدقيقة تخفض إعادة امتصاص الدهون والفيتامينات الذائبة والدهون بالكالسسيوم من الأمعاء وتجعل الفضلات بلون شاحب وبلون رمادي مصفر في الحالات الشديدة تنتفخ الكلية ويشحب لونها نتيجة لوجود البيلروبين في قنوات البول وبعد فترة يظهر اليرقان .

٢-٣- وهنا تظهر حكة :أكلان (Pruritus · Itching) وبلورات من الكوليسترول : زانثوماس (Xanthomas) مع التهاب فى الجلد.

وعليه فاحتباس الصفراء أما أن يكون ناتج الخلايا الكبدية (وهو ما يحدث مع الكولر برومازين) أو ناتج عن اضطرابات متباعدة وهو ما يحدث بعد تعاطى مانعات الحمل (Contraceptives) كالاستروجينات (Estrogens) [و التى تثبط أو تخفض أحماض المرارة والمعتمدة على سريان المرارة فى الكبد تثبط Na^+/K^+ -ATP-ase وذلك بزيادة نفاذية الإتصالات المحكمة (tight junctions) وتغيير سيولة الغشاء وتكون النتيجة انخفاض سريان المرارة (المعتمدة على احماض المرارة) فتتخفض تركيز البروتينات الحاملة لأحماض المرارة فى غشاء قنيات المرارة] كذلك أسترويدات الايض ،شكل رقم (٥-٤).

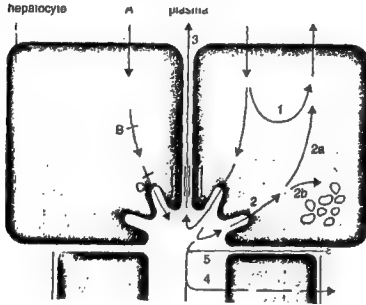
٢-٤- ويلاحظ أن الثيودين المدمج بالحمض يسبب تغيرات حادة بوظيفة الكبد وذلك لنقص فجائى فى تدفق الصفراء وافرار الحمض المرارى فيتوقف تدفقها وهى ظاهرة ثانوية وعادة ما يعود تدفقها عانها خلال ٦ ساعات .

كذلك فالحقن لمدة طويلة بمركب (Lautdith cholate) يؤدى لزيادة البيلروبين و نقص فى عدد الخملات الدقيقة (Canaliculus microvilli) . كذلك يؤدى مركب α - نافتيل ايوسوسيانات (ANIT) لتغيرات بغشاء الخلية الكبدية وركود الصفراء وإحتباسها و تثبيط نشاط الأيض الميكروسومى.

وقد يكون إحتباس البيلروبين ناتج عن شوائب أو قصور بوظيفة خلايا الكبد وقد يسبب على النقيض زيادة البيلروبين بكرات الدم الحمراء . ويلاحظ أن سيكوهكساميد (مثبط البروتين) يحمى خلايا الكبد من تأثير رابع كلوريد الكربون و α - نافتيل ثيوسيانات.

كذلك لوحظ بعد معالجة غشاء القنيات (Canalicular membrane.) بواسطة هرمونات نور-اينثيستيرون (Nor-ethisteron) و ميتا-تستوستيرون (m. Testo Sterone) و أوكسيميثالون (Oxymethealone) و ميسترانول (Mestranol) أدى لأستداد الصفراء .

بينما لم يحدث عند العلاج بهرمون الخصية التستوستيرون (Testosteron)
 (أو الهرمون المنبه للرحم بقبول البويضة الملقحة أو هرمون البروجسترون
 أو هرمون ١ ، ٦ بيتا أسترايول حدث تمدد بقناة الصفراء ونقص في الخلايا
 الدقيقة ، أما هرمون الاسترايول والمفرز بالمبيض فأدى لتدفق الصفراء .



شكل رقم (٥-٤) : العمليات التي تسبب احتياض الصفراء

- ١- أخذ و إفراز المواد خلال البلازما متبوعه بتحول حيوى
- ٢- إفراز و أخذ المواد من و الى المرارة متبوعه بإفراز فى البلازما (٢-١)
- او دخولها فى حويصلات جولجى
- ٣- انتشار المرارة الى البلازما خلال الاتصالات المحكومة وأخذ المواد من
 المرارة خلال الخلايا الطلاية (٤) أو خلال الفراغات بين الخلايا
 الطلاية (٥)

الفصل الثالث

الكيمائيات المسببة لالتهاب وتليف وموت
الخلايا الكبدية

كيمويات تسبب التهاب و موت الخلايا الكبدية

١-٣- لا يعتمد ظهور استجابة خلايا الكبد لهذه الكيمويات على قيمة الجرعة (Dose Independent) ويعد فساد خلايا اللحمية (Parenchymatous degeneration) هي الصورة المعتدلة للفساد الكبدي حيث تنتفخ خلايا الكبد ويظهر بالسيتوبلازم حبيبات محبة للأيوسين (Eosinophilic) كنتيجة لانتفاخ الميتوكوندريا فإذا كان تلف خلايا الكبد شديد فإن أخذ الماء (و بعض بروتينات البلازما) ربما يسبب انتفاخ خلايا الكبد بدرجة معقولة لعدة مرات قدر حجمها الطبيعي مع ظهور مساحات سيتوبلازمية ضوئية فارغة والتي تتطور و تتحول الى فساد مائي أو بالوني (Hydrophobic degeneration). وغالبا ما تتمركز النواة مركزيا وتستطيل ويكون لها تركيب كروماتيني سائب. والمراحل الانتقالية بين الفساد البالوني أو المائي (Ballooning degeneration) والموت الذوباني (lequifactive necrosis).

٢-٣- والتغيرات النووية مثل التكثف النووي (Karyopy Knosis) ونفقت النواة (Karyorrheus) وفساد غشاء الخلية كلها تشير لحدوث موت موضعي (تتكزز). والفساد البالوني للخلايا الكبدية ربما يكون متوسط أو شديد ومختلف التوزيع حيث المنطقة (٣) أكثر تأثرا .

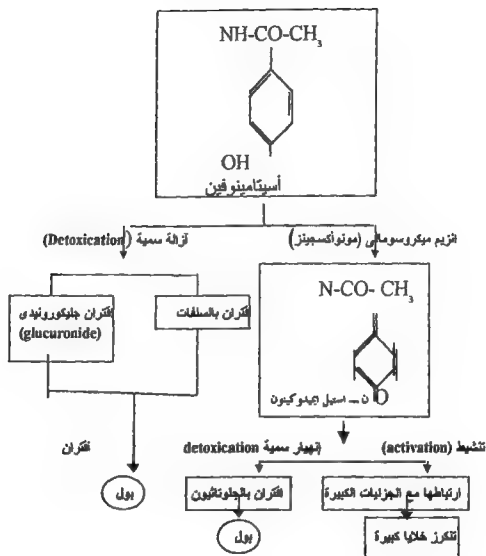
وعموما يظهر الكبد بحواف مستديرة وبلون باهت وملمس طرى وهو ما يعتمد على مكان الفساد وتوزيعه في الأسنة. وربما يكون سبب التغيرات الهيدروبية (Hydropic) هو زيادة تراكم الجليكوجين أو انتفاخ واضح أكياس (Cisterane) الاندوبلازم الشبكي. وأحسن مثال للمواد الكيميائية التي تحدث مثل هذا الأثر الهالوثان (Halothane).

٣-٣- الموت الموضعي (تتكزز) بيرانشيائية الكبد ينتج بتأثير العديد من السموم والمواد الغريبة وبعض العوامل الخطرة الأخرى، وغالبا ما تواجه تلقائيا بالفساد البالوني والتدهن . وعادة ما يكون التفاعل الملتهم (phagocytizing) ثانوي وبواسطته خلايا الاندوسليال الشبكية (خلايا Kupffer والخلايا الملتهمة). وتشوهات عديدة بأنوية الخلايا الدم البيضاء (Poly morphonuclear) وهذه الخلايا تأخذ حطام (depris) الخلايا الكبدية. أما الخلايا فغالبا ما ترشح وربما يحدث تتكزز متوزع ببعض خلايا الأفراد عبر البرانشيما (اللحمة)

٣-٤- التركز البؤرى (Focal necrosis) غالبا ما يتطور بمنطقة مركز الفص بواسطة بعض المركبات الكيميائية والسموم مثل رابع كلوريد الكربون و الأسيتا مينو فين وقد يكون فى منطقة قبل البوابى (Periportal) وهو ما يحدث بالكحولات الالكيلية والكوكايين (Cocaine). وقد يتبع التركز نشاط تكاثرى ميتوزى إذا ما كان الكبد قادر على هذا النشاط كما يلاحظ أيضا تفاعلات تليفية مع التهاب حول الاستروما المحيطة .

٣-٥- وقد يكون التقيط (Apoptosis) بصورة أجسام فى الكبد كنوع من الموت الموضعى (التركز) وهو تسمم خلوى مباشر (كما يحدث مع رابع كلوريد الكربون و الساليسيلات و الاسيتا مينو فين و التترا سيكلينات و موققات السل (Tuberculostatis) فالعقاقير الموقفة للسل الرئوى والمضادة للالتهابات وكذلك الهالوثان مواد تأثيرها يعتمد على الجرعة لإحداث تأثيرها السام : فالجرعة القاتلة بالفم للفئران للاسيتامينو فين الممكن (nalgestic) و الذى يدخل فى تركيب صبغات الأزو هى (LD₅₀ ٣٣٨ ملج/كج) بينما تكون تحت الجلد (IP ٥٠٠ ملج/كج) تنبسط الأقران بالسلفاثيون والجليكرونيدي ، ويتحول كمية محددة من الأسيتامينو فين بنظم الاتزيمات الميكرو سومية لممثل سام وتتهار سمية بالأقتران مع الجلوتاثيون المختزل فإذا انخفض مستوى الجلوتاثيون فإن الممثل يرتبط من خلال عملية أريله (Arylation) بالجزئيات الكبيرة بالخلايا الكبدية ويسبب موت موضعى بمركز الفص مع تدهن ضعيف والتهاب .

و بالتعاطى على المدى الطويل يقود الى التهاب كبدى مزمن (Chronic Hepatitis). والمعاملة بالجلوتاثيون أو المواد التى تحمى وتقوى الجلوتاثيون مثل سيستامين (Cysteamine) و ن - أستيل سيسئين و الميثيونين cysteamine مبنية على تنبيه تخليق الجلوتاثيون ، شكل رقم (٥-٥) .



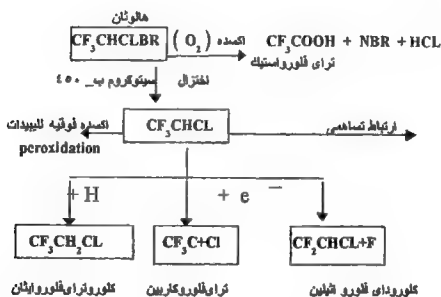
شكل رقم (٥-٥) : تمثيل مركب الأسيتامينوفين ومسميته الكبدية

٥-٣- يلاحظ أن الضغط التأكسدي والنتاج من تتداخل إيميدوكينون مع مجاميع الثيول الحرة يؤدي إلى اضطراب في تمثيل الكالسيوم وفي النهاية يؤثر

على التسمم الكبدى كذلك يؤدى الفينيل بيوتازون (Phenyl butazone) والعديد من المواد المضادة للالتهاب الأخرى إلى التهاب كبدى حاد وفى بعض الأحيان يصاحبه احتباس الصفراء وتفاعلات فرط الحساسية .

٣-٦- كذلك مخدر الهالوثان (Halothane) تختلف السمية الكبدية الكبدية الناشئة عنه كثيرا عن أى مركبات أخرى تؤدى للتسمم الكبدى حيث يتميز تأثيره بموت موضعى للخلية (تتركز) بمرکز الفص ذلك بجانب زيادة فى النشاط الانزيمى بالسيرم.

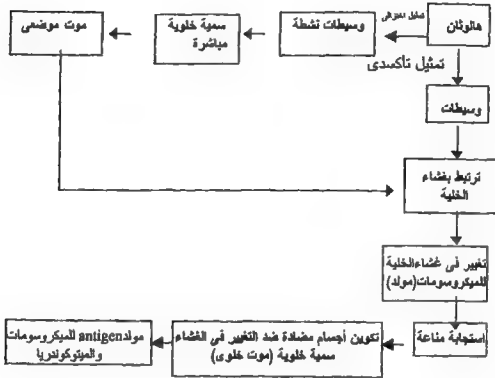
ويتحول الهالوثان أوليا بطريقة الأكسدة إلى مركب شديد الخطورة وهو حمض ترائى فلوروأستيك كما بالشكل التالى رقم (٥-٦)



شكل رقم (٥-٦) : تمثيل الهالوثان بطريقتى الأكسدة والاختزال .

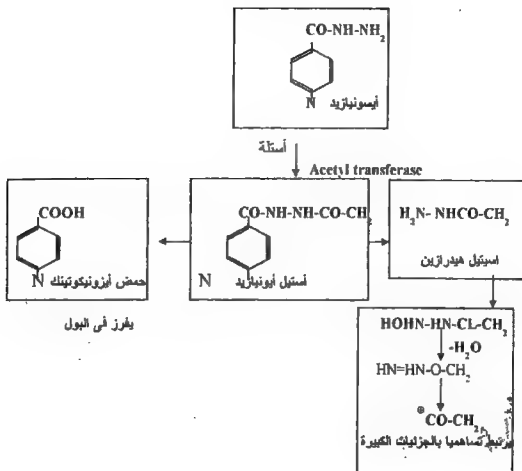
كما يختزل بعض الهالوثان بتمثيله هوانيا بالاختزال والمصار الأخير تنتج عنه مواد ومبيلة مسنولة عن الأذى الكبدى (Fesiers) و الذى يمكن حثه. وبعد مسلك مسار الأكسدة أهم من مسار الاختزال والشكل التالى يوضح الشرح المحتمل للتداخل بين مسارى الأكسدة و الاختزال فى تطور المناعة المعتمدة على السمية الكبدية فاتحاد السمية الكبدية المباشرة والناجمة عن الوسيطيات

المتفاعلة والمتكونة من مسار الإختزال والعمليات المناعة مسنولة عن العديد من التأثيرات السريرية .



شكل رقم (٧-٥) :التأثيرات السامة للنواتج الوسيطة حيث تكون السمية المباشرة للوسيطات المتفاعلة والمتكون بمسار الإختزال

أما بالنسبة لتمثيل إيسونيازيد (Isoniazid) بالأسئلة المتنوعة بالتحليل المائي معطية حمض إيسونيكوتين (Isonicotinic acid) وأسينيل هيدرازين حيث يتحول الأخير بنظام انزيمات الميكروسومات لممثل نشط يسبب موت موضعي بخلايا الكبد وعليه فالمواد التي تسرع تمثله في منتهى الخطورة كذلك الحال عند أخذه مع ريفاميسين كمنشط أنزيمي يزيد من خطورته في تكرر الكبد ، شكل رقم (٨-٥) :

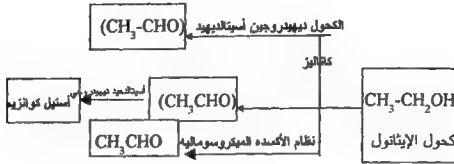


شكل رقم (٨-٥) : مراحل تمثيل إيسونيازيد

٨-٣- أما بالنسبة للكحول فالشخص السليم صحيا يمكنه تمثيل ١٦٠-١٨٠ جم كحول يوميا . ويحث الكحول الأنزيمات حتى أن متعاطي الكحول يمكنه أن يمثل كمية من الكحول/يوم بدون تلف الكبد حيث يعطى جم كحول ٧ كالورى . فللكحول قيمة طاقية (Energetic) وليس قيمة غذائية .

ويمثل كحول الإيثيل إلى الأسيتالدهيد السام (بطرق مختلفة كالتحول بواسطة أنزيم كحول ديهيدروجينيز) للميتوكوندريا و الميتوسول ، شكل رقم (٩-٥) ، ويمكنه أن يحث الموت الموضعي لخلايا الكبد كما يتحول الأسيتالدهيد إلى أسيتل كوانزيم (أ) بواسطة أنزيم أسيتالدهيد ديهيدروجينيز. ثم يتحول إلى

أستات يتم أكسبتها إلى ثاني أكسيد الكربون والماء. كما يمكن وأن يتحول أستيل كوانتريم (١) إلى أحماض دهنية ومركبات أخرى فى دورة حمض الستريك .



شكل رقم (٩-٥) : تمثيل كحول الإيثانول

ويلاحظ أن زيادة معدل (NAD^+/NADH) الناتجة من التحولات تسبب تخليق الجلوسيدات الثلاثية كما أن دورة حمض الستريك تبطئ نسبياً حتى أكسدة الأحماض الدهنية ويزداد تخليق الليبوبروتين فى نفس الوقت تخفيض تخليق البروتينات وتكوين النتيجة التدهن : أى دهون فى الكبد .

كذلك فإن الكحول يحث تمثيلة بواسطة نظام الأكسدة الميكروسومالية للكحول نفسه وهذا ما يفسر مقاومة (Tolerance) لمدمن الكحول .

كما أن الكحول ينبه عملية التليف (Fibrogenesis) وتخليق الكولاجين فالمستويات العالية من حمض اللاكتيك فى الدم تلعب دورها فى تكوين الكولاجين بالكبد . و تتطور تليف الكبد بينى أساما على هاتين العمليتين .

وسوء استخدام الكحول بدون قصد يكون المسبب الرئيسى للتليف الكبدى. كذلك تلعب الآلية المناعية دورها فى التسمم الكبدى بالكحول وهو ما يشرح أيضا التطور المتقدم للأذى المزمن بالرغم من الغذائية المصححة والامتناع (Abstention) عن الكحول. فالكحول يسبب تمثيل تنشيطى و يستخدم

الأكسجين بقوة أكثر النتيجة (اختزال PO_2 حول الوريد المركزي) و لهذا فالهيبوكسيا والتكزز وتكوين الكولاجين تحدث أولا في مساحة مركز النص.

والتغيرات الناتجة تكون في صورة موت موضعي أو مباحي (Local or Massive necrosis) تشابه الناجمة عن الإصابة الفيروسية مع التهاب واضح بالخلايا . ولا يمكن التنبؤ بتكرار حدوث هذه التغيرات بالعديد من حيوانات التجريب العملية مرة أخرى عند التعرض لها (Not-Reproducibility). ونسبة حدوثها منخفضة حيث يصاب بها عدد قليل من أفراد المجموع المعامل بها .

٤ - التليف الكبدى (Cirrhosis):

وهو تغير مورفولوجى مزمن في صورة فواصل فى الكولاجين (بروتين النسيج الضام) و المنتشر خلال الجزء الرئيسى بالكبد مما يؤدي لتكوين أغلفة ليفية (Fibrous sheath) كشبكة بأبعاد ثلاثية تبدو وكأنها أربطة فى قسم نسيج ذو بعدين وتبدو المسافة المحيطة فى مجموعة خلايا الكبد وكأنها عقد صغيرة (nodules) وهنا يختلف نمط تدفق الدم ويكون تتكزز خلية واحدة عنصر رئيسى فى نشوء هذا المرض ويصاحب التتكرز نقص فى إصلاح ميكانيكية الخلايا المثبطة مما يؤدي هذا النقص فى نشاط جرثومة الليفية (Fibrous plastic) وتكون ندب لأثر قرح.

ومنشأ التليف غير مفهوم وقد يؤدي تغير الأوعية بخلايا الكبد دور مساعد فى الكشف عن التليف الذى يحدث نتيجة التعرض لرابع كلوريد الكربون أو الحديد أو الألفا توكسين أو إدمان الكحول أو التعرض للكيماويات المسرطنة سواء أكانت مواد سامه أو ملوثات بيئية أو كيماويات صناعية .

والحديد الملوث للماء يكون بصورة ملح ذائب مثل بيكرينات الحديد و التى يتعرضها للهواء الجوى تتحول للون الاحمر فالبنى. وزيادة الحديد عن ٣.٠ ملج/لتر (٣.٠ جزء فى المليون) يؤدي لعسر هضم و أمساك ، وتحتوي بعض مصادر المياه الجوفية على تركيزات تصل ٥-٧ ملج/لتر (٣-٧ جزء فى المليون) .

الفصل الرابع

ملوثات بيئية و سموم و كيماويات

تثبط

تخليق البروتين

الملوثات البيئية والسموم و الكيماويات المثبطة لتخليق البروتين

٤-١ يؤدي احتجاز جزيئات الملوثات البيئية خاصة العناصر الثقيلة و السموم بخلايا الكبد لتغيرات مورفولوجية هي :

٤-١-١ - فقد السيتوبلازم القاعدي (basophilic cytoplasm).

٤-١-٢ - ظهور حويصلات بالميتوبلازم بعد ساعة من الحقن بمركب

رابع كلوريد الكربون.

٤-١-٣ - نقل ظهور الأغشية الاندوبلازمية الشبكية ويقل عددها ويتمدد وعاء (cislerrane) بها ونقل جزيئات الريبوسوم من سطح الغشاء.

٤-٢ - وقد تكون التغيرات مبدئية ترجع لتأثيرات مثبطة لتخليق البروتين

لإعاقة اندماج الحمض الأميني بالبروتين الكبدي فيؤدي لتتركز

(الايثيونين - داي ميثيل نيتروز أمين - رابع كلوريد الكربون)

ثيواستاميد - جلاكتوز أمين) ولكن يعترض على ذلك حيث :

٤-٢-١-١-٢ - الإيثيونين (كذلك السيكلوهكسا أميد) يثبط تكوين البروتين دون

تتركز.

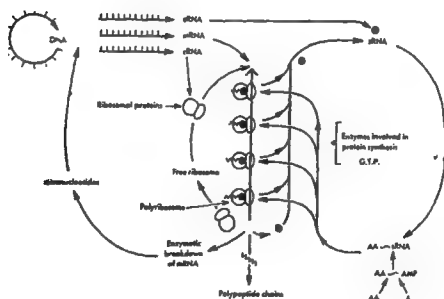
٤-٢-٢ - اليريليوم يسبب تتركز موضعي ولا يثبط البروتين.

٤-٢-٣ - الايثيونين يمنع اندماج الحمض الدهني بالبروتين الميكروسومي فيحل الايثيونين محل الميثيونين ويتكون أدينوسيل أيثيونين كبريتي ويتكون (S-Adenosyl ethionine) و الذي يعطى الأدينوسين الخلووى فيبقى معدل سرعة أدينوسين تراهى فوسفات و يثبط حمض الريبونوكليك (RNA) فيتراكم التراى جليسيريد بالكبد خلال ساعة .

٤-٢-٤- الكبد المتمدن نتيجة اصابة ثانوية للتدخل مع أيض البروتين ويمنع
الداي ميثيل نيتروز أمين تكوينه.

٤-٢-٥- يتأثر تكوين البروتين لفقد حمض الريبونوكليك المرسل (m-
RNA) من البولي ريوسوم لميثله الحمض ، شكل رقم (١٠-٥).

٤-٣- وتحمي المعاملة المسبقة بالسكلوهكساميد الفئران من تغير
الريوسومات عند المعاملة بمركب رابع كلوريد الكربون خلال مدة تأثيره على
الاندوبلازم الشبكي هو ما يفسر بجهد رابع كلوريد الكربون على تكوين
البروتين على الريوسوم ذو الوحدة المنفردة وليس على البولي سوم
بالاضافة الى ان ضرر تكوين البروتين الناتج عن التسمم يكون معكوسا
بخلاف ما لوحظ مع الايثونين و النيبورمايسن وربما يوضح هذا سبب مسوت
الخلية بمركب رابع كلوريد الكربون والذي لا يحدث مع الجلاكتوز أمين .



شكل رقم (١٠-٥) :تأثير فقد حمض الريبونوكليك المرسل علي تكوين
البروتين .

٤-٤- كذلك فتكوين السيروتين لحمض الريبونيوكلريك (RNA) والبلازما وخاصة أنه تم ملاحظة مراحل التجلط فاليورينين يحد من هبوط اليورينين ترى فوسفات (UTP) الناتج من جلاكتوز أمين -١ فوسفات المتكون بالكبد والمؤدي لتراكم مشتقات اليورينين داي فوسفات (UDP) للجلاكتوز أمين فيستنفذ اليورينين ترى فوسفات (UTP) وهبوط اليوراسيل نيوكليوتيد المعتمد على التكوين البيولوجي للجزيئات الكبيرة ، وكان المعتقد أنه يؤدي لتكثُر الأعضاء الحيوية بالجلاكتوز أمين عدة مراحل متوقفا على ميعاد الجرعة (الالتهاب الكبدى والمزمن والتليف وورم) .

الفصل الخامس

ملوثات بيئية وسموم و كيمائيات
تسبب سرطان الكبد

٥- كيمائيات تسبب سرطان الكبد

يؤدى التداخل بين الأيزوبروبانول و رابع كلوريد الكربون لتسمم كبدي (ولكن لا يؤدى الأيزوبروبانول والأسيتون لزيادة التسمم بالفئران المتعاوية للكلورفورم أو الأيثيلين ترى كلوريد أو البيوتانول أو البيوتان) .

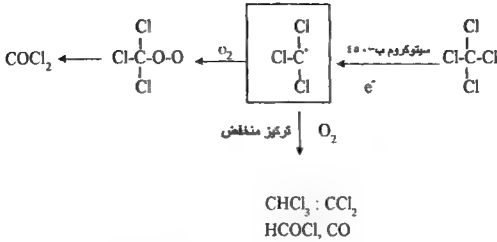
كذلك يساعد حمض السكر التجريتي (Alloxane) أو الأسترينوزوتين (Streptozotin) على زيادة التسمم الكبدي الناشئ عن رابع كلوريد الكربون وتفسر الاجسام الكيتونية داخل الكبد بعدم انضباط السكر بالدم فيشجع عملية التنشط البيولوجي أو يحدث تغير في القابلية مع الجزئيات بطريقة تشبه تلك المقترحة لتفسير رد الفعل الخاص بالأسيتون والحموضة الكيتونية بالتسمم الكحولي (Ketoacetosis)

ومن المواد المسرطنة للكبد والطبيعية المنشأ (Naturally in origin) : بيتا و ألفا توكسين و الميكو توكسين و السيساسين (Cysasin) والبيروليزيدين (Pyrolizidine) والسافرول (Safrol)

ومن المواد المسرطنة المخلقة (Synthetic compounds) : الكيل نيتروز أمين و السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكلورونية العضوية خاصة المبيدات مثل مركب الدنت (DDT) و المنيبات العضوية مثل الكلوروفوم و رابع كلوريد الكربون و الفنيل كلوريد و الداي ميثيل أمينو آزوبنزين والاستيل أمينو فلورين والجلكتوز أمين حيث تتفاعل مع الخلية مباشرة أو تدخل تفاعلات ينتج عنها السرطان لحدوث تأثيرات مرضية مزمنة تغير هيكل خلية الكبد خاصة مع الكبد المتليف.

وبعد رابع كلوريد الكربون من أحسن المركبات لدراسة السمية الكبدية وذلك لما له من صفات مسرطنه (Carcinogenic) ، حيث استخدم كمركب نموذجي لأبحاث السمية الكبدية والتسمم الخلوي فتأثيره يظهر من خلال تكون الشق الحر (Free radical) والمتكون خلال عمليات الاختزال التي يتوسطها السيتوكروم ب-٤٥٠.

حيث يتحول رابع كلوريد الكربون إلى الشق ترى كلورو ميثيل (C) Cl₃ والشق ترى كلورميثيل بيرواكسي (CCl₃ O₂) . وهذه الشقوق نشطة للغاية وفترة بقاءها قصيرة ، شكل رقم (١١-٥) :



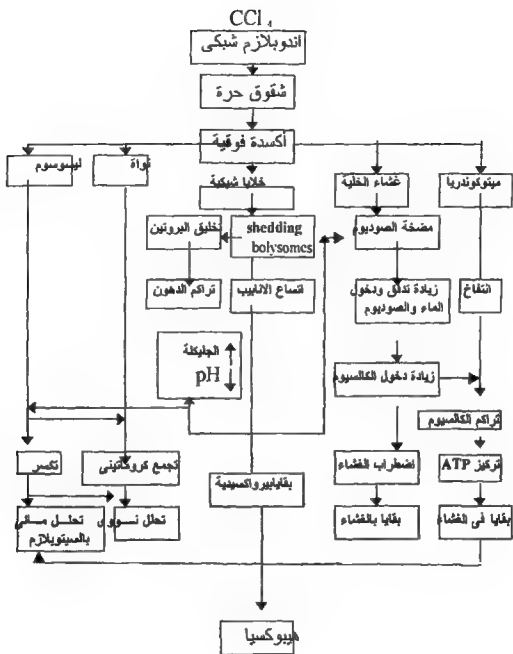
شكل رقم (١١-٥) : تكوين الشقوق الحرة من رابع كلوريد الكربون

١-٥- يبحث رابع كلوريد الكربون الموت الموضعي (التركز) بشدة خاصة في الخلايا الكبدية بمركز الفصوص (منطقة ٣) حيث تركيز السيتوكروم ب-٥٥٠ بها عالى جدا .

٢-٥- وتبدأ هذه الشقوق عملية الاكسدة الفوقية للبييدات الأغشية الحيوية وترتبط تساهميا مع الليبيدات والبروتينات و الأحماض النووية. حيث يكون شق تراهي كلورو ميثيل رابطة تساهمية وهنا يتكون بيراكمسي تراهي كلورو ميثيل باديء للأكسدة الفوقية لليبيدات و ذلك لمرعة ارتباطه مع المكونات الخلوية. حيث تقود الاكسدة الفوقية الى حادثات متعاقبة أو متتالية كما بالشكل التالي رقم (١٢-٥) والذي يظهر النتائج المحتمل للأكسدة الفوقية للأغشية الحيوية في الخلية الكبدية حيث يقود تلف الاغشية الى موت موضعي خلوي (تنكز) ويسرع هذا التأثير تعاطي الكحولات أو الباربيتيورات (Barbiturates) لتثبيطها الانزيمات بينما يخففها الغذاء قليل البروتين حيث تظهر الخلايا الكبدية بوسط الفص أولا الفساد المائي الدهني .

٣-٥- وتثبط التزايد حكاثر الخلية- (Cell Proliferation) له أهمية في وقف التسرطن كذلك ظهور شبيهات الانزيم المميئة (Fatal Isozyme) وإنتاج بروتينات جينية مميئة (Fatal protein) وكلها مظاهر مورفولوجية لهذه الخاصية وبعد التحضين لمدة ٦-٢٤ ساعة بالفئران يصبح السرطان الكبدى واضح. ويلاحظ قنوات صغيرة وعقد ورمية بالخلية (Hyper Blastic)

nodules) حيث يتضمن النسيج النشوء للسرطان (Histogenesis) سلسلة متصلة لتداعى الخلية الكبدية و التى تتطور لنشوء ورمى ضار (Malignant Neoplasia).



شكل رقم (٥-١٢) : تعاقب تأثيرات السمية الكبدية عقب الأكسدة الفوقية

٦- ظاهرة تكيف الكبد (تضخم الكبد: Adaptive hepatomegaly phenomena

تستجيب الحيوانات التجريبية لعدد من المواد الغريبة كالموثرات البيئية العقاقير والمبيدات الحشرية والمواد المانعة للتأكسد و إضافات الغذاء بواسطة التكيف الكبدى (hepato megalý) كتضخم الكبد (Enlargement) وهو ما يودى لزيادة وزن الكبد والتي ربما ما تحدث عقب تعاطى بعض المواد التى تزيد المطالب الوظيفية للكبد ويستجيب العضو لها بزيادة أو نقص إنتاج الانزيمات المتخصصة وذلك من خلال زيادة العضيات المتخصصة والتضخم الكبدى.

٦-١- ويمكن ملاحظة ثلاث تغيرات سائدة فى التركيب الدقيق (Ultra structurally) وهي :

- ٦-١-١- تكاثر (تزايد) الاندوبلازم الشبكي الناعم (SER- proliferation) .
- ٦-١-٢- تكاثر (تزايد) البيروكسومي سومات (Peroxysomes proliferation) .
- ٦-١-٣- تكاثر (تزايد) الميتوكوندريا (Mitochondria proliferation) .

٦-٢- ويصاحب تضخم الكبد الملاحظ فرط امتصاص (Hyperplasia) والمميزة بزيادة تخليق حمض الديزوكسى نيوكليك (DNA) . فتضخم الكبد يعد ظاهرة تكيف و لاتصاحب بتغيرات فسادية بالخلايا الكبدية واضحة ، إلا إذا تعاطت حيوانات التجريب كمية من مواد غير فسيولوجية مع تأثيرات مسامة غير متخصصة. وكنتيجة للاستمرار المتصل من التعاطى فإن الفئران (mice rats) ربما أيضا تتطور إلى أورام بالخلايا الكبدية .

٦-٣- وتشمل التغيرات فى النشاط الانزيمى ما يلى :

٦-٣-١- بعض المواد الغريبة كالمسموم وكذلك مركب الفينوباريبتال تنشط نظام الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) .

٦-٣-٢- تزداد الشبكة الاندوبلازمية الناعمة (SER) بالخلايا الكبدية كنتيجة للتخليق (de novo) .

ويحدث التكاثر (التزايد :التوالد) أولا في المنطقة رقم (٣) ثم ينتشر منها للمنطقة رقم (٢) والمنطقة رقم (١).

٦-٣-٣- وكنتيجة للتعاطي المزمّن لبقايا مركب ددت (DDT) والبيفينولات الكلورية أو أى مواد أخرى مماثلة (والتي تسبب تكاثر فى الشبكة الاندوبلازمية الناعمة) يظهر تطور للغشاء المركزى (Concentric membrane).

٦-٣-٤- ويمكن تمييز مجموعة من المواد الغريبة هنا وهي :

٦-٣-٤-١- مجموعة المواد المحنة للأنزيم : وهذه المواد تحت أنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ ومن هنا تنبئة عدد كبير من العمليات الانزيمية والتي يتوسطها أنزيم ايبوكسيد هيدرولايز (Epoxide hydrolase) وأنزيم الجليكورونيل ترانس فيريز (transferase Glucuronyl) و من أهم الأمثلة لهذه المواد هو الفينوبارييتال .

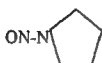
٦-٣-٤-٢- المجموعة الثانية المحنة لأنزيم السيتوكروم ب-٤٢٨ : حيث يقوم هذا الانزيم بحث وتنبيهه عملية هيدروكسلة بنزو - ألفا - بيرين . وأكثر المواد أهمية كمثال لذلك هو مركب ٣- ميثيل كولاثرين .

ويرجع زيادة النشاط الانزيمى إلى الحث المتخصص للنمو فى الكبد الناتج بسبب المواد الغريبة و التى تقود لزيادة فى النشاط السهدى الانزيمى لهرمونات الجنس و الجليكوكورتيكويدات (Glycocorticoids) وهرمونات الستيرويد.

٦-٤-١- ويمنع الأتزان الهرمونى (H..homeostasis) هذه العمليات الناتجة من التأثيرات العكسية فإذا كانت آليات الأتزان غير مؤثرة ، وأن حالة من عدم الاتزان الهرمونى تظهر من ذلك فإن الفينوبارييتال على سبيل المثال يتم انتاج الصفراء من خلال زيادة فى أحماض الصفراء .

٦-٥- وتعاطى المراد الغريبة والتي تحت نظام الانزيمات الميكروسومالية يؤدي إلى ظاهرة التكيف فعند جرعة ما فإن أقصى تأثير على النشاط الانزيمى : يتم الكبد ومستوى تخليق حمض الديوكسى : يتحصيل عليها بعد عدة أيام . وبالنسبة فإن أوتزان جديد (حالة الثبات :Steady state) يصل إليها . وزيادة وزن الخلد إن كمية DNA والنشاط الانزيمى ستعتمد على الجرعة .

٦-٦- والتغيرات التكيفية تكون عكسية (deadaptation) ومعدلها يكون متصل بمعدل الإزالة ولهذا فأیضا بفترة نصف الحياة. وفي حالة dead فإن تخليق denovo لمكونات الخلية يكون مؤقت (suppressed). كذلك ایضا فهناك زيادة مؤقتة في عدد حجم الحويصلات الملتصقة بـ TGN والمتحدة مع زيادة في نشاط الأنزيمات في الليسوسومال لهضم أجزاء من الشبكة الأندوبلازمية. والنشاط الأنزيمي الميكروسومال يعود مرة أخرى طبيعي. وزيادة في DNA ربما تقاوم لعدة أسابيع وربما لأن DNA أكثر والخلايا الكبدية لها تحول انقلابي Turnover منخفض وفي النهاية يعود DNA لطبيعته.



نيتروز



نيتروز هكسامثيلين إيمين



نيتروز هيكسامثيلين إيمين
بيروولدين

مسرطن للكبد

مسرطن للكبد والمريء والتجفيف الأنفي

مسرطن للكبد والرئة والمريء والأنف

٧- الأكسدة الفوقية للبيد (Lipid peroxidation) :

٧-١- وجد أن المواد المانعة للأكسدة الليبيدي (L. Antioxidant) تقى الفسائر من تأثير المذيب : رابع كلوريد الكربون و عليه فالتنبؤ بأن البيروكسيد الدهني تعيق الاستجابة للشقوق الحرة (الناشئة من الكسر المتجانس Homolytic cleavage) لرابع كلوريد الكربون) بالنسيج الأندوبلازمي الشبكي فتهاجم قناطر الميثيلين (diens) لسلسلة من جانب حمض دهني غير مشبع لدهن ميكروسومي فينتج تغير مورفولوجي ووظيفي بالنسيج الأندوبلازمي الشبكي أو تحوله لكلورفورم ونقص نشاط انزيم جلوكوز -٦- فوسفات ونقص في تخليق البروتين ومقدرة الكبد على تكوين وأفراز بروتين دهني منخفض الكثافة .

٧-٢- وعند تحضين ميكروسومات الكبد مع رابع كلوريد الكربون وتتبع انتلاج مالونيك داى الدهيد وكذلك نشاط جلوكوز -٦- فوسفات في بيئة لاهوائية انطلقت شقوق حرة لليبيدات الميكروسومية.

وأستتج ان الانحلال البيروكسيدى للبييدات غير المشبعة هو المسئول عن نشاط جلوكوز -٦- فوسفات. كما تتبع تحول رابع كلوريد الكربون لكلورفورم باستخدام ميكروسومات الكبد وبيروكسيد ومحتويات السيتركروم ب-٤٥٠ و نشاط جلوكوز -٦- فوسفات واختبار نشاط الأمينوبيرين ديمتليز فلم يلاحظ نقص فى سيتوبلازم ب-٤٥٠ بينما لوحظت زيادة فى ملابيك داي الذهب ونقص بنشاط الانزيم

٧-٣- وتغير نشاط الانزيم الميكروسومي برابع كلوريد الكربون هو تأكسد مسبق للبيد وليس رابطة اتحاد مع رابع كلوريد الكربون المشق من جذريات الليبيدات الميكروسومية وبالرغم من ان هذه الرابطة تطلق أصول حرة لكنها ليست المسئولة عن نقص نشاط الانزيم بل يشارك فى نقص أنواع أخرى بالبييد الميكروسومي .

٧-٤- ولقد درس التأكد المسبق للبيد فى تولد رابع كلوريد الكربون المثبط لتكوين البروتين لذا فاستخدام مانع أكسدة يمنع ظهور الكبد المتدهن والتكزز وعلى اية حال فإن تكوين البروتين باندماج الأيوسين فى البروتين الكبدى لم يتغير باستخدام مانع الأكسدة وأثناء تأكسد الليبد لا يتضمن فشل وظيفى للمركب الخلوى .

٧-٥- ويوجد العديد من العوامل المساهمة فى موت الخلية بعد تأكسد الليبيد الذى يسبب تأكسده نتاج منتشر لعامل السم الذى ليس فى صورة شقوق حرة ملوثة لخلايا كرات الدم الحمراء والبروتوزوا السابحة بالدم مما فتح مجال جديد لشرح كيفية تغير حالة التأكسد الدهنى المسبق .

ويدرس العلاقة بين استجابة الجرعة والتسمم الكبدى عن الكلورفورم أكبر لوجود قناطر المثيلين مندمجة ونقص نشاط أنزيم جلوكوز -٦- فوسفات حيث كانت الفئران المعاملة بالفينوباربيتال نتج قناطر مثيلين خلال مرحلة فقدان الحص وأنخفاض شديد بنشاط الانزيم . أن الفئران المعاملة بالفينوباربيتال كانت أعراضها اشد مما يثير الشك فى استخدام التأكسد الليبدى كميكانيكية مهلجنة تسبب الموت (Necrogenic Halogenation Hydrocarbons).

الباب السادس

دور الجلوتاثيون
فى تمثيل السموم و الملوثات البيئية
ووقاية الكبد منها

مقدمة

يوجد الجلوتاثيون بكل أنسجة أعضاء الجسم وبكل أنواع الكائنات الحية تقريبا وغالبا ما يوجد بتركيزات عالية في الكبد (٢١٤ مللج / ١٠٠ جم نسيج) وفي الطحال (١٤٠ مللج / ١٠٠ جم نسيج) وبالكلى (١٢٥ مللج / ١٠٠ جم نسيج) وبالبكرياس (١٢٠ مللج / ١٠٠ جم نسيج) وبالرئتين (٦٣ مللج / ١٠٠ جم نسيج) وبالقلب (٥٧ مللج / ١٠٠ جم نسيج) .

وتتلخص وظائف جزئية الجلوتاثيون بالجسم في :

- إزالة الهيدرو بيروكسيدات (Hydroperoxides) من الجسم .
- الحماية من الإشعاع المتأين (Ionizing radiation)
- صيانة مجاميع السلفهيدريل بالبروتينات (Maintenance of sulfhydryl status of proteins)
- تعقيد المواد الغريبة أو المواد داخلية المنشأ النشطة بالإضافة إلى إزالة سميتها أو إفرازها .
- نقل الأحماض الأمينية جاما-جلوتاميل (Gama-Glutamyl amino acids) .

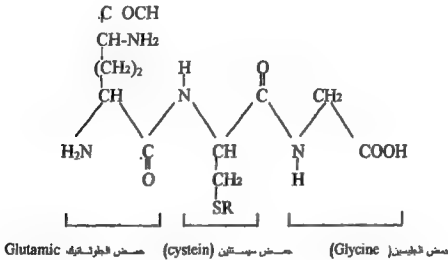
حيث تصاحب العديد من هذه الوظائف تفاعلات عند مجموعة السلفهيدريل السيسنتيل (Cysteiny sulfahydryl) بمركب الجلوتاثيون وفي وجود الأنزيمات ، حيث بعض هذه الأنزيمات تكون وظيفتها في الارتباط الغير أنزيمي وتخزين المركبات مثل البيرويين وصبغات الآزو والتي يطلق عليها في هذه الحالة ليجاندين (Ligandin) .

وأشارت أخيراً الأبحاث الحديثة لكيمياء الخلية عكس ما كان معتقداً سابقاً من أن نظام توزيعه (تركيزه) في الكبد، حيث أثبتت الأبحاث احتواء الخلايا الكبدية حول الوريد المركزي على كمية أقل من باقي الخلايا بالفص الكبدي، و لهذا أهميته الواجب أخذها في الاعتبار عند دراسة السمية لممثلات جزئيات السموم المؤكسدة والنتيجة من التمثيل التأكسدي للسموم و العقاقير و المواد الغريبة.

٦-١- التخليق الحيوي للجلوتاثيون (Glutathion Biosynthesis) :

يتطلب التخليق الحيوي للجلوتاثيون كبتيد ثلاثي :

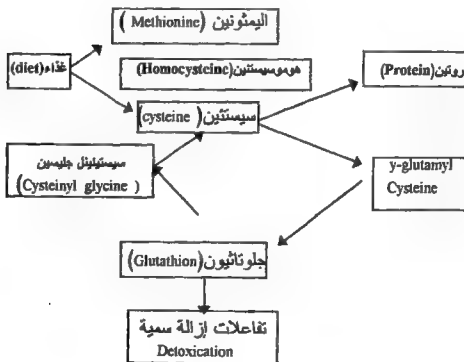
(GSH : γ -glutamyl - cysteinyl - Glycine) ثلاث أحماض أمينية هي حمض السيستئين (Cysteine) و حمض الجلوتاميك (Glutamic) وحمض الجليسين (Glycine) حيث يتم إنتاج الحامضين الآخرين (الجلوتاميك و الجليسين) بالعديد من المسارات التمثيلية المختلفة ، شكل رقم (١-٦) .



شكل رقم (١-٦) : التركيب البنائي لجزيئي الجلوتاثيون (Glutathion : GSH)

و باهتمام شديد هنا ستوجه الأهمية لإمكانية وجود المستئين و الذى غالبا ما يوصف بأنه حمض أميني شبه أساسي (Semi - essential) وان كان غير متاح في الغذاء بكميات مناسبة للإحتياج إليها ، لذا يلزم تخليقة وبمسار سيستاثيونين (Cystathionine) من الميثيونين (Methionine) وهو ما يوضحة المسار التوضيحي بالشكل رقم (٦-٢) .

ويستخدم حمض المستئين المعلم (S^{35} Labeled cysteine) و المتحد بسهولة وبسرعة مع الجلوتاثيون الكبدى ، كما أو وضعت نتائج دراسة انهياره (Decay) على مصدرين تركيبين للجلوتاثيون ، و أن التركيز الثابت يحتوى على ٣ ميكرومول / جم كبد و فترة نصف عمره ٢٨,٩ ساعة (انزيمات SH الغير نشطة نتيجة أكسدتها) ، بينما كان تركيز الجلوتاثيون المعلم بين ٤-٥ ميكرومول / جم و فترة نصف حياته هي ١,٧ ساعة .



شكل رقم (٦-٢) : العلاقات المتداخلة لتمثيل الأحماض الأمينية (المحتوية

على كبريت) و الجلوتاثيون .

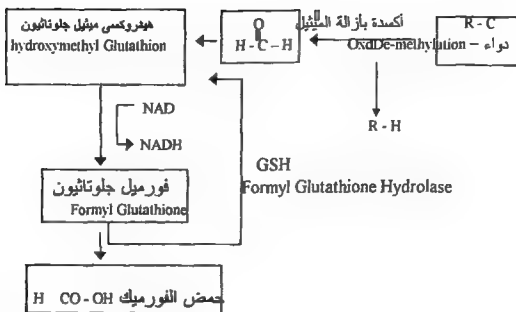
ولوحظ أن التجويع (التصويم Starvation) لمدة ٢٤ ساعة يؤدي لنقص في تركيز الجلوتاثيون في الكبد بدرجة معنوية و عند معاودة التغذية (Re feeding) يزداد الجلوتاثيون بعد ساعتين ويصل لحدده الأقصى بعد ٨ ساعات ، و يعتمد معدل التخليق أساسا على التغذية بغذاء يحتوى على الجيلاتين المحتوى على نسبة منخفضة من السيستئين (Cysteine) كمصدر بروتيني، وهنا يتم الامتداد بالغذاء بكميات مختلفة متتالية من السيستئين .

ب- وظائف الجلوتاثيون بالجسم (Glutathion functions) :

يقوم الجلوتاثيون بإنتاج وظائف مختلفة مستقلة كثيرة داخل الخلايا وتختلف أهميتها من نسيج لآخر. وقد سبق الإشارة لوظيفته في تخزين السيستئين .

ونظرا لاحتوائه على مجموعة السلفهيدريل (-SH) فقد وجهه أغلب الاهتمام للدور الممكن أن تلعبه هذه المجموعة والمتعلق بنشاط الأنزيمات المحتوية عليها. وهنا تظهر أهميته كمرافق أنزيمي شكل رقم (٦-٣) للمحافظة على الأنزيمات المحتوية على مجموعة السلفهيدريل من التثبيط بالمعادن الثقيلة (Heavy metals) و جزيئات السموم العضوية وعمليات الأكسدة المختلفة أو إعادة التنشيط لأنزيمات السلفهيدريل (الغير نشطة نتيجة أكسبتها الي داي سلفيد : حالة ثنائية الكبريت) ، وعليه يأخذ التفاعل مرحلتين (مع الأخذ في الاعتبار أن الجلوتاثيون (GSH) عندما يتفاعل يأخذ الصورة الأيونية (GS⁻) و هما:



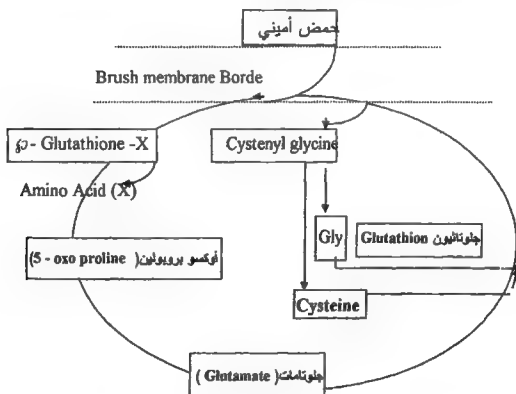


شكل رقم (٦-٣) : الجلوتاثيون كإنزيم معاون لأنزيم الدهيد-ديهيدروجيناز

كذلك يعمل الجلوتاثيون كمرافق أنزيمي لأنزيم جليوكسالاز (Glyoxalase) و الذي يلامس تفاعل تحويل الميثيل جليوكسال الى حمض اللاكتيك .

كذلك يساعد على أكسدة بعض الالدهيدات مثل الفورمالدهيد والذي ينتج عنه تمثيل كثير من العقاقير بالأكسدة وإزالة مجموعة الميثيل بالأكسدة (Oxidative de- methylation) كذلك ينتج أثناء تمثيل الفورمالدهيد .

كما يلعب دوره في الانتقال الغشائي للأحماض الأمينية خاصة بالكلى حيث يأخذ نصيبه بجهاز الانتقال والمتمضمن إعادة امتصاص الأحماض الأمينية ، و يعتبر تصيد الحمض الأميني والذي يسهل تحويل متبقيات حمض الجلوتاميك كحمض أميني الي ببتيدي ثنائي (Dipeptide) وبنهاية الامر يعاد تكوين الجلوتامات ثم تتحد مع السيستين و ينفرد الجليسين كنتيجة لعملية انتقال الببتيدي (Trans peptidization) الى جلوتاثيون ، شكل رقم (٤-٦) ، وبالرغم من أنه أصبح ثابتا الآن أن أنزيم الجلوتاثيون ترانس ببتيديز (Glutathione Trans peptidase) يكون نشط في السطح المهدب للتجويف الكلوي الأنبوبي (Brush border of kidney lumen) .



شكل رقم (٤-٦): دور الجلوتاثيون في نقل الحمض الأميني من دورة γ-Glutamyl جلوتاميل .

ولا يكون مقبول القول بأن هذا الأنزيم يلعب دور هام في انتقال الأحماض الأمينية ، حيث ثبت أن أنزيم: جلوتاميل ترانس ببتيديز (γ-Glutamyl transpeptidase) يكون خارج الخلية وغير متاح للجلوتاثيون داخل الخلية ،

وربما يتضمن دوره الأساسي مرحلة تحول الجلوتاثيون المرتبط الي حمض ميركابتويوريك مرتبط بمحفظة الكلية .

كما يلعب الجلوتاثيون دوره في انهيار سمية العديد من جزئيات السموم (Detoxication) فيقوم الجلوتاثيون بدورين هامين في إزالة السمية فيمكنه الارتباط مع العديد من الجزئيات السامة و ممثلاتها (تمثيل من النوع I) أو أنه يزيل السمية للأكاسيد الفوقية (Epioxides) كنتيجة لسعته على اخذ نصيب في نظام الأكسدة والإختزال (Redox) . فالجلوتاثيون كمادة اقتران في التفاعلات التي يدخلها والتي أمكن تقسيمها لتفاعلات إضافة بسيطة أو إضافة مع إزالة أو إحلال و بكلامهم يتفاعل كجوهـر محب للنواة (نيوكليوفيلي) مع المراكز الأليكتروفيلية. وعلى النقيض من العديد من تفاعلات الاقتران الأخرى فإن اقتران الجلوتاثيون لا يحتاج الى جزئيات أدينوسين ترائي فوسفات (ATP) .

و العديد من تفاعلات الاقتران تحدث بسرعة و تلقائية تحت الظروف الفسيولوجية الطبيعية وبدون تتدخل أنزيمي ولكن بعضها الآخر يعتمد في نشاطه على أنزيم الجلوتاثيون -كب- ترانسفيراز (GST) و ربما يعقب تكوين الجلوتاثيون المرتبط سلسلة من التفاعلات المؤدية لتحول الجلوتاثيون الى حمض ميركابتويوريك (Mercaptouric acid) .

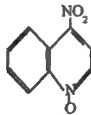
و لقد تم فصل العديد من صور أنزيم الجلوتاثيون -كب- ترانسفيراز (GST) من كبد القتران و أشير إليها بالرموز E, D, C, B, A, AA ، أما بالنسبة للأنزيمات التي تم فصلها من كبد الإنسان فرمز لها بالرموز $\epsilon, \delta, \gamma, \beta, \alpha$. و لقد تم فصل الأنزيمات لمجموعتين بواسطة الحمل الكهربى (Electrophoresis) حيث بلغ الوزن الجزيئى للأنزيمات كبد القار ٤٦,٠٠٠ و يتكون من تحت وحدتين (Sub unites) يكونا ١٥% تقريبا من وزن البروتين الكلى الذائب بكبد القار و أكثر ٢% من وزن كبد الثدييات . و إحدى أنزيمات كبد القار الناقلة للجلوتاثيون (جلوتاثيون -كب- ترانسفيراز : ب Glutathion (S- transferase : B) والذي وجد أنه مطابق للجائدين (Ligandin) وهذا البروتين وزنه الجزيئى ٤٥,٠٠٠ و يرتبط بالبيرويين و بعض الاسترودات

والبنزيل بنسلين الغير متكافئ (Non - c ovalent) و يكون حوالى ٥% من البروتين الكلى الذائب في كبد الفأر فيلعب دور هام في تصيد البيلروبين والنتاج من انهيار الهيموجلوبين في بعض الأنسجة الأخرى

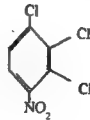
ويعد نشاط الأنزيم عالي في العادة بالكبد ويختلف بشدة باختلاف الأنواع ، و يزيد معدلات نشاط الأنزيم للثلاثة أضعاف بواسطة العقاقير والمواد الكيميائية المتداخلة والممتلة ميكروسوميا و المحفزة للأنزيم (Induces) مثل الفينو باريتون و الهيدروكربونات عديدة الحلقات والمركبات العضوية الكلورونية .

والمركبات الخاضعة للاقتران مع الجلوتاثيون (Compounds undergoing conjugation with Glu.) مثل العديد من جزئيات المواد السامة والعقاقير والمواد المسببة للسرطان والتي يتم إفرازها خارج الجسم كمواد مقترنة بالجلوتاثيون أو الميركابتويوريك .

فند أخذ جرعة من المركب (٣،٢،١ -تراى كلورو-بارا-نيتروبنزين) بتركيز ٤١% يتم إفرازها في صورة حمض ميركابتويوريك في الأرتاب ويتم الاقتران بعد نزع ذرة الكلور من الجزيئى . أما مركب نيتروكينولين -ن- أكسيد (Nitroquinoline -N- oxide) فهو مسرطن فعال علي الفئران الكبيرة والصغيرة ويرتبط بسهولة مع أنزيم: جلوتاثيون ترانسفيريز ولكن الاقتران المتوقع في الإفراز لم يتم معرفته لأن المسبب للسرطان (Ultimate) ربما يكون مشتق أميني هيدروكسيلي .



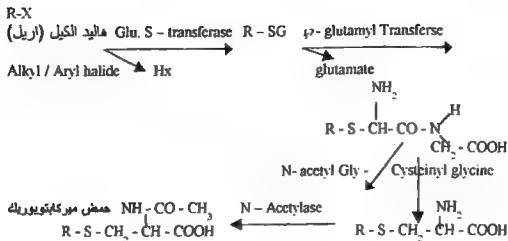
نيتروكينولين-ن-أكسيد



٣،٢،١-تراى كلورو-بارا-نيتروبنزين

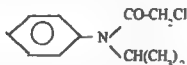
وقوة التسرطن تتوازي مع قوة الارتباط مع الجلوتاثيون بالرغم من احتمال كونها عملية إزالة سمية (Detoxication) .

أما هاليدات الألكيل أو الأريل مثل كلوريد البنزين المسرطن والذي يمثل الى حمض الميركابتويوريك تتفاعل مع الجلوتاثيون حيث نصف الجرعة تفرز بهذا المسار بالأرتاب ، شكل رقم (٦-٥) .



شكل رقم (٥-٦) : مسار تفاعلي هاليدات الألكيل / الأريل مع الجلوتاثيون .

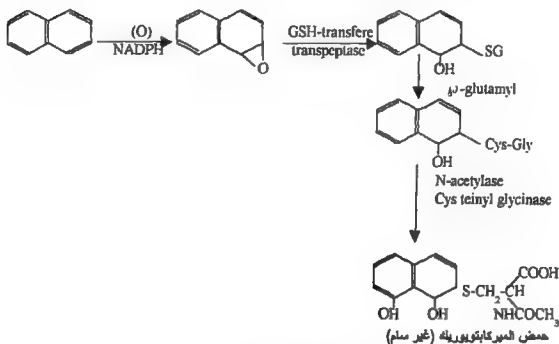
أما مركب البروباكلور (Propachlor) والمستخدم بتوسع كمبيد للحشائش (Herbicides) فيتم إخراجها من أجسام الفئران بصورة ميركابتويوريك : وكانت أول مرة يشار فيها لتكوينه (من الكلور بنزين والبرومو بنزين) حيث تمثل أولا إلى أيبوكسيدات (E poxides) والتي بدورها ترتبط



بعد ذلك بالجلوتاثيون ، كما أنها جاهزة للارتباط التساهمي بالعديد من الجزيئات الكبيرة في الخلية، مما يؤدي لتكوين موت موضعي بالكبد (تتكور) إذا ما أستنفذ الجلوتاثيون بهذه الأنسجة :

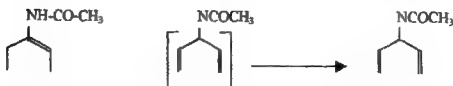


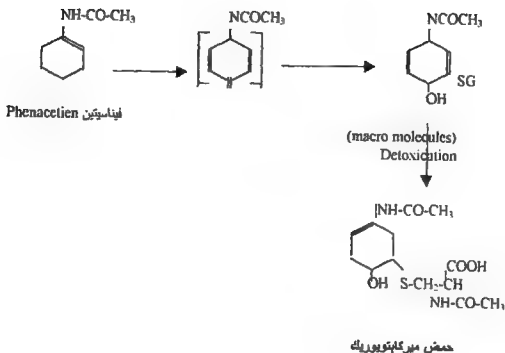
أما هاليدات الألكيل و مركبات النيترو فتتمثل بكبد الفئران والأرانب لحمض الميركابتويوريك حيث تخرج هذه الصورة بنسبة ٢٠ - ٢٥% ومن المحتمل أن هذه المركبات تمثل أولا إلى إيبوكسيدات ثم تتفاعل بعد ذلك والمركبات التابعة لهذه المجموعة هي ألكيلات مضادة للخصوبة (معقمات) (α -chlor hydrin : مثل ألفا-كلور هيدرين : Chemosterilants : Alkyl Anti Fertility ($\text{CH}_3)_2 - \text{CH}-\text{CHBr}-\text{CO}-$) (Bromovalein : بروموفاليتين : $\text{CH}_3\text{Cl}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$) $\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ شكل رقم (٦-٦) .



شكل رقم (٦-٦) : خطوات تحول النفثالين السام وإزالة من الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك

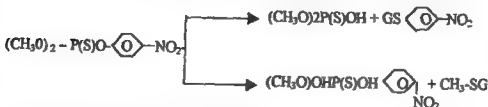
كذلك يمكن للفئران بنوعها إخراج جزئيات الفيناسيتين (Phenacetin) بعد ارتباطه بالجلوتاثيون وطرحه خارج الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك غير سام : شكل رقم (٧-٦)





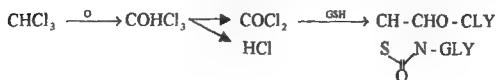
شكل رقم (٦-٧) : مسار تحول الفيناسيتين وطرحه خارج الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك

كذلك تتمكن العديد من الكائنات مثل الفئران والأرانب من إخراج بعض جزيئات السموم الفوسفورية العضوية بتفاعلها مع الجلوتاثيون .

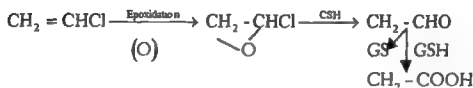


وظاهرة التطفر (Mutagenesis) لمركب ٢،١-داي كلوروايثان (1,2-dichloro ethane) تشجع ويشدة بواسطة الجلوتاثيون وأنزيم الجلوتاثيون ترانسفيراز وهذا يشير بأن نتائج الارتباط في التنشيط الحيوي وليس لإزالة السمية والمادة المتفاعلة (Sulfur half mustard : R-S-CH₂-CH₂)

و كذلك الفوسجين (Phosgene) الممثل النشط (Active metabolite) للكلورفورم فى
الفئران والذى يرتبط سريعا بالجلوتاثيون (GSH):



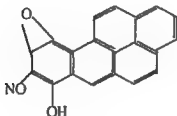
أما هاليدات الألكين وهى مجموعة هامة من المركبات المسرطنة
مثل الفينيل كلوريد (Vinyl chloride: $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$) والفينيلين (Vinylidene: $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$)
(CCl_2) والمخدر هالوثان (Halothan: $\text{CF}_3 - \text{HCl}$). فعلى سبيل المثال يمثل الفينيل
كلوريد الى الايبوكسيد (تفاعلات أولية : تمثل من النوع I) ثم يرتبط مع
الجلوتاثيون سريعا بعد ذلك:



كلوريد الفينيل

كذلك الحال فكل جزئيات المركبات الكين كلوريد ($\text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2\text{Cl}$) تمثل
وبسرعة لحمض الميركابتويورك حيث تمثل أولا الى أيون الكربونيم (أكرولين
Acrolein: $\text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2\text{Cl}$) وهو ممثل وسطى وقد يكون المسئول عن السمية
الكبدية لمركبات الألكين اذا ما أستنفذ الجلوتاثيون من الكبد .

أما هيدروكربونات الأريل إيبوكسيد (Aryl hydrocarbon epoxide) مثل الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات وهي مجموعة من المسرطنات البيئية والتي تلعب دورها في السرطانات البشرية خاصة سرطان الرئتين و القناة التنفسية حيث يعدا العضوين الرئيسين و النموذجين لإخراجها (بنزوبيرين Benzo- α -pyrene) و الذي يدخل في عملية تمثيل تأكسدي بالاندوبلازم الشبكي لتكوين الشكل الأيبوكسیدی ثنائي الهيدروكسيل المسرطن (Diol - epoxides) ويساعد أنزيم جلوتاثيون ترانسفيراز بكبد الإنسان والفئران على الاقتران بالمركب السابق (إيبوكسيدات) في وجود الجلوتاثيون ، ويتتابع التفاعل الخاص بهما يتكون النفثالين ومشتقات حمض الميركاتوبوريك ثم يأخذ النفثالين نفس المسار السابق في الإخراج .



بنزو- α -بيرين (Benzo- α -pyrene)

أما المركبات ألفا و بيتا الغير مشبعة فإن الشق المحب للنواة (النيوكليوفيلي (SG) يكون مستعد و بسرعة للتفاعل معها عن طريق الأضافة الى ذرة الكربون بيتا والخاصة بالرابطه الزوجية ألفا ، بيتا مثل مركب أكرولين (Acrolein : $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}-\text{HO}$) وهو المكون الرئيسي في التدخين ، كذلك الأكريلاميد (Acrylamide : $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}-\text{HO}$)



ولقد أستخدم إحدى أفراد هذه المجموعة من المركبات وهو مركب داي إيثيل مالميد (Diethyl male imide) وبكثرة في تجارب استنفاد الكبد للجلوتاثيون .

أما المركب أريل أمين (Aryl - amine) والمركبات القريبة منه ومركب الفيناسيتين (Phenacetin) والذي يفرز في يوريا الإنسان بصورة حمض ميركابتويوريك نتيجة اقترانه بالجلوتاثيون لوحظ أنه يستغذ بقوة وبدرجة مكثفة مركب الجلوتاثيون من كبد الفئران ولذا فكثير من حالات التسمم الكبدي لبرانشيمية الكبد يكون نتيجة لإستفاد الجلوتاثيون .

ج- إزالة السمية بالجلوتاثيون بنظام الأكسدة والأختزال (D etoxication Utilizing Glu. Redox)

يتأكسد الجلوتاثيون (كمادة مختزلة) بسرعة بالأكسجين في وجود معادن مساعدة لتحفيز التفاعل الى أكسيد الجلوتاثيون (GSSG) :



وتتمكن الصورة المؤكسدة للجلوتاثيون وفي وجود قليل من الجلوتاثيون (GSH) وبواسطة أنزيم الجلوتاثيون المختزل وفي وجود المرافق الأنزيمي (NADPH) ، وحديثا أصبح من الواضح أن نظام الأكسدة والاختزال المتضمن الجلوتاثيون يمكن وأن يلعب دور هام في إزالة السمية للدهون الفوق أكسيدية (Lipid peroxides) .

أما الأحماض الأمينية العديدة الغير مشبعة بالخلايا تكون بصورة مكونات بالغشاء الفوسفوليبيدي أما خارج الجسم فتجتاز الأحماض الدهنية عملية أكسدة فوقية في معلق الانسجة أو القطعة تحت خلوية (In- Vitro) ، وتحدث الأكسدة الفوقية سريعة بالاندوبلازم الشبكي و يحفز بأضافة حمض الاسكوربيك أو NADPH والحديد في تحفيز الأكاسيد الفوقية ، ومن السهل البرهنة على تكوين فوق الأكاسيد الدهنية في الجسم ولكن الطرق الحالية تبني على تبخير الايثان وهذا يشير لتكوين الأكاسيد الفوقية بالجسم مماثلة .

والهيدروكسيدات يمكنها تدمير الخلية بطرق متعددة فهي مواد مؤكسدة قوية يمكنها أكسدة مواضع الضعف (Vulnerable) المحتوية على مجموعات سلفهيدريل (SH) وشقوق حرة يمكن أن تنتج عن إنجهاؤها والتي بمقدورها أن تتفاعل وتخرّب مكونات الخلية .

والهيدروكسيدات غير ثابتة فتحدث بها سلسلة من التجزئيات سريعة وهي تؤدي لعدم ثبات الغشاء المحتوى على الفوسفوليبيدات وإنفراد الأدهيدات الغير مشبعة والسامة سواء بالأنزيمات أو الجزئيات الحيوية الكبيرة . وتخريب الغشاء يمكن وأن يؤدي لإضطراب تمثيلي حاد بعدة آليات وعلى ففازية الأغشية الخلوية الداخلية للأليكتروليات والجزئيات العضوية الصغيرة تزداد بقوة أما نشاط الأنزيمات المرتبطة يمكن أن تقل بشدة أو تنتهي تماما وقد يكون لهذا أهمية في تمثيل العقاقير لأن هذا يوضح نشاط الأنزيمات العديدة بالشبكة الاندوبلازمية والمحتوية على السيتركروم ب-٤٥٠ المرافق له والمشاركة في أكسدة الحديد من العقاقير تقل جدا عندما تحدث عملية الاكسدة الفوقية بغشاء الشبكة الاندوبلازمية .

ولقد أظهر الجلوتاثيون دوره في وقاية الخلية من البيروكسيدات بانزيم جلوتاثيون بيروكسيداز والذي يحول الأحماض الدهنية الهيدروبيروكسيدية (Faty hydroperoxides) لأحماض هيدروكسيلية غير ضارة ، ومن الشيق أن مركز نشاط هذه الأنزيمات يحتوى على السيلينيوم (Selenium) وهذا المكون لسنوات عديدة يضاف للغذاء كمادة ممانعة للأكسدة (Anti- Oxidant) وتتابع هذه التفاعلات موضح بالشكل التالي رقم (٦-٨) :



شكل رقم (٦-٨) : إزالة الأحماض الدهنية الفوق أكسيدية

د- أستنزاف الجلوتاثيون من الانسجة (Depletion of Glu. from Tissues)

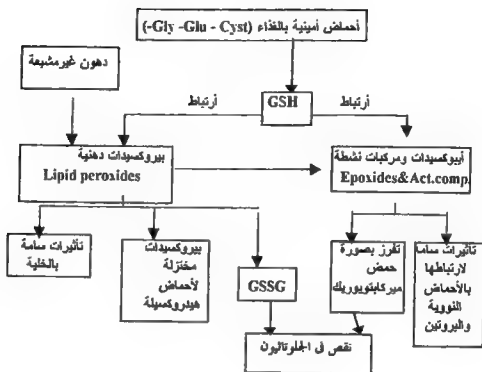
يمكن الجلوتاثيون من الدخول في العديد من تفاعلات الاقتران للعديد من جزيئات السموم والملوثات البيئية (Environmental pollutants) والعقاقير والمواد الغريبة الأخرى لطحها خارج الجسم وارتفاع تركيزها قد يؤدي لاستنزاف الجلوتاثيون من الكبد وهذا ما أتضح من المعاملة بالباراسيتيمول (Paracetamol) لخنزير غنيا والتي يمكنها تقليل الجلوتاثيون الكبدى الى ٤٥% رغم أنه يوصف كعلاج .

كذلك مركبات السلفيدريل بما فيها الجلوتاثيون والسيستامين (Cystamine) ، ن- أستيل سيستئين و التسى تفيد في علاج التسمم بالباراسيتيمول .

كذلك تؤدي المعاملة بمركب داي إيثيل مالمات (Diethyl maleate) الى استنزاف أكبر للجلوتاثيون من الكبد وربما يستنفذ أيضا عن طريق التخليق الغير تام (n -adequate) عندما يتناقص الأمداد بالأحماض الأمينية خاصة السيستئين كذلك فتكوين بيروكسيد الدهون بالأنسجة بأكسدة (GSH) و تحوله للصورة المؤكسدة (GSSG) فستنفذ كميات كبيرة من الجلوتاثيون و المتاحة للاقتران ، شكل رقم (٦-٩) .

والتمثيل التأكسدى للسموم يؤدي لتكوين فوق أكاسيد ذات قوة اليكتروفيلية عالية تهاجم العديد من الجزيئات الكبيرة مثل حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) والبروتينات . واستنزاف الجلوتاثيون بأى من التفاعلات السابقة يؤدي لترك الخلايا معرضة للهجوم بالمواد الغريبة المتفاعلة السابقة .

وباستخدام خلايا الكبد المعزولة من كبد الفئران والمعرضة للباراسيتيمول أدت لنقص في حيوية الخلية (Viability) والتي تم تفسيرها بزيادة نفاذية غشاء الخلية كذلك تم الحصول على نفس النتائج عقب المعاملة بالداي إيثيل مالمات للفئران .



شكل رقم (٦-٩) : العلاقات المتداخلة في تمثيل الجلوتاثيون

تقييم السمية الكبدية (Evaluation of Hepatotoxicity)

يمكن تقسيم السمية الكبدية للمواد الغريبة بما لأضرار الكبد التي يمكن تتبعها أو التي لا يمكن تتبعها وهو ما يتضح من المناقشة التالية:

١- فالتفاعلات الممكنة تتبناها (Predictable reactions):

وهي التفاعلات التي تكون معتمدة على الجرعة فأخذها الكافي يعتمد أيضا بدوره على الأفراد ، وعلى نتائج التلف للخلايا الكبدية في حيوانات التجارب وبالتالي الإنسان و الأمثلة التالية معروفة جيدا لذلك :

١ - الميتوتركسات وحنة للالتهاب الكبدى السام

ب- الموت الموضعي (التكرز) والذي يحث برابع كلوريد الكربون والاسيتامينوفين

ج- اليرقان (Icteric) الناتج من تتداخل المواد الغريبة خاصة الكيماويات السامة مع تمثيل الياروبيين بأرتباط السلفوأميدات والسالييلات مع بروتينات السيرم و كذلك خلال تتداخل نوفوبيوسين (Novobiocin) مع أنزيم الجليكوروبيل ترانسفيريز: (UDP- glucuronyl transferase)
د- تتدهن الكبد (Liver steatosis) والمحت بالتراسيكليكات من خلال تثبيط تخليق البروتين .

٢- التفاعلات التي لا يمكن تتبعها (Non - predictable reaction)
إذا كان جهد التأثيرات السامة في فرد أو حيوان تجريبي لا يمكن ملاحظته أو رؤيته وهو ما يرجع إلى التفاعلات التي لا يمكن تتبعها و هذه التفاعلات ضئيلة (وتمثل أقل من ١%) و هنا بالطبع لا يوجد موديل حيواني مناسب لتمثيلها و في هذه الحالات فان السمية الكبدية لا تعتمد على الجرعة والأمثلة على هذه المجموعة مايلي :

أ- احتباس الصفراء المحت بالامترويدات (anabolic steroids)

ب- الالتهاب الكبدى لاحتباس الصفراء (Cholestatic hepatitis acute)
المحت بالكلوربرومازين

ج- الالتهاب الكبدى الحاد (Acute hepatitis) المحت بالهالوثان

د- الورم المميت الكبدى (Granulomatous hepatitis) المحت
بالميتوتركسات

١ - المعايير (المقاييس) السريرية (Clinical criteria) :

عندما يتعلق الأمر بمرضى الكبد فأنه سوف يتحصل على معلومات تتصل أو تتعلق بطريقة الحياة (life style) والعادات الغذائية واستخدام العقاقير في الوصفات الدوائية (الروشتات) أوبدونها أو امكانيّة التعرض للملوثات كذلك يمكن لاستخدام الكحول أو التدخين أو التلامس مع السموم خاصة للأفراد التي تعاني من اليرقان أو المحتمل انهم يعانون من اضطراب في الكبد أو المرارة وهنا يتم عمل فحص طبيعى كامل لهم (Physical examination).

٢ - اختبارات وظيفة الكبد : Liver function tests

هناك اختبارات عديدة سريرية لتقدير اصابة الكبد على أساس نشاط الأنزيمات بالسيرم . فالأنزيمات الناقلة للأمين التالية وهى أنزيمات متخصصة لتقدير و تحديد حجم امراض الكبد:

١- سيرم جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز (SGPT)

٢-الآلتن أمينو ترانس فيريز (ALT) : وهو أنزيم سيتوسولى متخصص

أكثر للكبد عن التالى (AST.) ويساهم في تحلل التفاعل التالى :

حمض α -كيتوجلوتاريك + ألأئين \rightarrow حمض بيروفيك + حمض جلوتاميك

وزيادة في مستوى الأنزيمات الناقلة للأمين (Transaminases) ينتج من الموت الموضعي للخلايا الكبدية (تتكزز) أو لتسرب هذه الأنزيمات للدم وليس بسبب التتركز الخلوى ولكن خلال تغيرات في نفاذية الأغشية فالتتركز الخلوى الكبدى ربما يحدث بواسطته التوكسينات الكبدية أو الاضطرابات المتخصصة مثل العدوى والسكر (Diabetes mellitus) وأورام الكبد والهضم السلبى (Passive congestion) والعقاقير المتضمنة للكلورنيكسترويد والاسيتيروجين والأندروجين والكلور مفينيكول والاريتروميسين والسالميلات

٣-أسبارتات أمينو ترانس فيريز (AST) : وهو أنزيم ميتوكوندى يوجد بالقلب و الكبد والفضلات الهيكلية والكلية ويحلل التفاعل التالى :

حمض α -كيتوجلوتاريك + حمض أسبارتك \rightarrow أوكسالوسيتك + حمض جلوتاميك

٤-سيرم جلوتاميك أكسالوأسيتك (SGOT) :

٥- فوسفاتيز (SAP)

٦- سيرم الكالين فوسفاتيز (SAL. Ph):

ويوجد بالعديد من الأنسجة وهو أنزيم ليس متخصص لكل عضو ففي الكبد يوجد متصل بليبيد الأغشية في منطقة القنوات ولذا فأي تداخل مع تدفق الصفراء سواء في الخلايا الكبدية أو خارجها يؤدي إلى زيادة في الفوسفاتيز (SAP). وتأثير المنظفات على تراكم أحماض الصفراء على دهون الأغشية غالبا ما يكون المسبب في ذلك و التغيرات في اتزان (احتباس) الصفراء مصاحب بزيادة واضحة في أنزيم الفوسفاتيز (SAP) بينما تكون هناك زيادة بسيطة أو عادية بسبب التتركز الكبدي .

٧- جاما جلوتاميل ترانس ببتيداز (GT - γ)

الباب السابع

العوامل الفسيولوجية

المؤثرة

في

تمثيل الملوثات البيئية والسموم

مقدمة

عادة ما تمثل جزيئات السموم والملوثات البيئية في الجسم كمسارات مختلفة و هو ما يستلزم تفاعلات أولية (Primary reactions: Metabolism phase : I) و تفاعلات ثانوية (Secondary reactions : Metabolism phase : II) والتي تعطى أنماط من الممثلات تتفاوت في درجة سميتها .

ويتأثر معدل هذه التفاعلات و أهميتها بالنسبة للعديد من العوامل التي تنتج تغيرات في مسارات التمثيل مما تؤدي بدورها لتغيرات في درجة السمية و ربما تؤثر العوامل الجينية (Genetic factors) و البيئة (Ecological factors) و الفسيولوجية (Physiological factors) للكائن الحي على تمثيل هذه السموم أو العقاقير ،وسيتّم مناقشتها فيما يلي .

٧-العوامل الفسيولوجية المؤثرة في تمثيل المواد الغريبة والسموم:

(Physiological Factors Affecting Metabolism)

تختلف وتتفاوت العوامل المؤثرة و المؤدية السي تغيرات بدرجات مختلفة علي مسار التفاعلات الأولية والثانوية لتمثيل المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية ، ومن أمثلة هذه العوامل ما يلي :

٧-١-العمر والتطور (Age & Development):

توجد زيادة مميزة في نشاط العديد من إنزيمات كبد الثدييات منذ مولدها ، كذلك إنزيمات التمثيل للألم والتي لها المقدرة على إزالة السمية والتمثيل للمركبات الغريبة لكل من الأم و الجنين .

و لقد لوحظ أن إطالة فترة الحمل ليس لها تأثير على زمن التطور لمستويات إنزيمية معينة كما أن أوجة تطور ونظام إنزيمات المونوأكسجينيز (Mono oxygenases) قليل جدا أو يكاد يكون غائب في مدة ثانية أو ثالثة متأخرة و تزداد بعد الولادة .

وبصفة عامة تنخفض درجة تمثيل السموم بالجنين من خلال عملية الأكسدة و كذلك أيضا بالأطفال حديثي الولادة و هو ما يعزى لانخفاض نشاط الأنزيمات المسئولة عن عمليات الأكسدة و كذلك انخفاض نشاط الأنزيمات المسئولة عن تفاعلات الارتباط .

وبعد الاختلاف في تمثيل أي عقار كيدي بين ذكور وإناث الفئران الغير ناضجة واضح كذلك الفئران البرية والأرانب وخننازير غنيا و الأبسوم (Opossum) و البجع (Swine) .

و تختلف أساليب التطور النوعي لكل حيوان ربما تبعا لمادة تفاعله وأيضا السلالة والجنس بالإضافة إلى التقنيه المستخدمه في تجهيز لقطفات خلوية (Sub-cellular fractions) .

والمكونات المتنوعة للنظام الأنزيمي من: أكسينجيز الكبدي (سيتوكروم ب- 450 NADH، سيتوكروم ب- 450 - المختزل) تتابع مختلف في التطور : فنشاط أنزيم بيتا- جليكورونيديز (B-Glucuronidase) و الذي يقوم بعملية إزالة لها (De-glucuronidation) أكثر نشاطا من نشاط الأنزيم الذي يقوم بعملية (Glucuronidation) خلال تطور الولادة والعكس وجد مع الطور البالغ .

وبعد يومين من الولادة فإن مستوى نشاط أنزيم (NADPH) يصل لمستواه بالطور الكامل بالفئران ، أما أنزيم السيتوكروم ب- 450 فيصل لأقصى نشاط له خلال ٣٠ يوم .

أما في الأرانب و البجع فإن تعاقب التطور بعد الولادة لأنزيم السيتوكروم ب- 450 ، وكذلك نشاط أنزيم السيتوكروم ب- 450 NADPH المختزل كانا متوازيين .

ومع ذلك فالفئران وأبن مفرض (Ferret) فإن نضج السيتوكروم ب- 450 المختزل يختلف في المؤخرة بجانب زيادة التطور لأنزيم السيتوكروم ب- 450 ، كذلك نجد أن عملية هيدروكسلة البيفيل (Biphenyl-4-hydroxylation) تكون متوازية مع أنزيم السيتوكروم (ج) المختزل و يصل في أبن مفرض أخصاه بعد ٧-١٤ يوم من الميلاد .

أما أنزيم إيثيل مورفين ن- ديميثيليز (Ethyl Morphine-N-Demethylase) و أنزيم إيثيلين هيدروكسليز (Iniline-2-Hydroxylase) يصل نشاطهما لأقصاه بعد ستة أيام من الميلاد و يكون ذلك النشاط متوازي مع السيتوكروم ب- 450 . أما أنزيم الإيبوكسيهيدريز (Epoxy Hydrase) فوجد بكبد الفئران عمر يوم ويزداد نشاطه بسرعة خلال خمسة و عشرون يوما .

كذلك العديد من التفاعلات الثانوية مثل تفاعل (Glucuronidation) يعتمد على العمر فيكون نشاطه منخفض في تجهيزات أجنة الثدييات و يزداد مع العمر تدريجيا حتى الطور الكامل قبل الولادة مباشرة .

و يعتمد معدل التطور على نوع الأنسجة و مادة التفاعل و يكون القصور في أغلب الولادات الحديثة بمعظم الثدييات (عدا الفئران) في تكوين الجليكوزيدات و يساعد في النقص في نشاط أنزيم جليكورونيل ترانسفيراز و المرافق الأنزيمي يوريدين داي فوسفات جليكورونيك (UDPGA) وكذلك

الإخراج البطيء الجليكورونيدات المقترنة والتي ربما أيضا تعوق تكوينه.

كذلك ف عملية الاقتران بمركب الجلوتاثيون المختزل تغشل في الولادة الحديثة في خنازير غنيا والتي تصاحب بكمية محدودة من الجلوتاثيون المتاح . وقبل ولادة الفئران فان نشاط أنزيم جلوتاثيون -كب- ترانسفيراز بالسيرم يزداد حتى الخمسة أيام الأولى من الولادة ثم يبطئ حتى تصل للطور الكامل .

أما تركيز أنزيم كربوكسيلاز الكيدي غير المتخصص فمخفض قبل الولادة ولكن يزداد مستوي تركيزه بالطور الكامل بعد ٢١ يوم من الولادة .

كذلك فإن عملية اقتران الكبريتات وعملية الأسئلة تبدو فعالة في الأجنة وعلى نفس مستوى النشاط بالطور الكامل وبناء على ذلك يكون الاقتران طبيعيا بمشتقات الكبريتات و الأمثول .

ولم يدرس بتوسع التأثير المباشر لتقدم العمر على تمثيل الملوثات والسموم البيئية بالفئران فنظام أنزيم المونو أكسجيناز يصل اقصاه بعد ثلاثين يوما من الولادة ثم يبدأ نشاطه في الانخفاض التدريجي و البطيء وربما يصاحب هذه الزيادة نقص في الهرمون الإنثوي ، كذلك فعلية (Glucuronidation) تقل في الحيوانات المسنة بينما يزداد نشاط أنزيم مونو أمين أكسيداز (Monoamine oxidase : MAO) بتقدم العمر .

٢-٢-٧- اختلاف الجنس (Sex differences) :

يختلف معدل تمثيل السموم بكبد الثدييات باختلاف الجنس والذي يظهر مع بداية البلوغ (Puberty) وعادة ما يحتفظ به طوال فترة حياة الطور الكامل لأغلب الثدييات .

وتقوم ذكور الفئران الكاملة بتمثيل العديد من السموم وبمعدلات عالية عن مثيلاتها الأنثى من خلال عملية هيدروكملة كما يحدث بمركب هكسوباريتال أو إزالة مجموعة الميثيل من علي ذرة نيتروجين الأمينو بيرين و تكون جليكورونيد لمركب أورثو-أمينو فينول و تكوين مقترنات الجلوتاثيون لمواد التفاعل الأريلية و مع مواد التفاعل الأخرى مثل الأزوكسال أمين

(Azoxal amine) و لم تلاحظ أى تأثيرات لإختلاف الجنس في عملية الهيدروكسلة الأروماتية .

ويكون الاختلاف في الجنس من حيث تمثيل العقار أقل وضوح أو غائب في بعض الأنواع فالاختلاف بين الذكور والإناث فيما يتعلق بالتمثيل الميكروسومي يبدو تحت سيطرة هرمونات الجنس : فنشاط الإنزيم ينخفض بواسطة عملية الخصي (Gastration) وتقلير هرمون الذكر (Androgen) للحيوانات المخصية تزداد نشاط الإنزيمات المعتمدة على الجنس .

و تعتمد تفاعلات الهيدروكسلة لمركب الهكسوباريبتال على الجنس فعملية الخصي أو تعاطي هرمون الذكورة لا يغير من تمثيل السموم بالأرانب و الفئران .

ويؤثر الاختلاف في الجنس على نشاط الإنزيمات و التى تختلف تبعاً لنوعية النسيج المختبر ، فالميكروسومات الكبدية للذكور الكاملة من خنازير غنيا و المعاملة تكون أقل نشاط في عملية الاقتران بمركب بارانيترو فينول عن الإناث ، جدول رقم (٧-١) ، بينما المتحصل عليهم من ذكور الفئران كانت انشط في الاقتران بمركب أورثو-نيترو فينول و كمية نشاط الاقتران المتساوية وجدت في الميكروسومات المعزولة من الرنيتين والكلية والأمعاء الدقيقة لذكور وإناث خنازير غنيا .

كذلك فمركب (EPN) والمستخدم كمبيد للفئران ومركب الداى نيترو فينول للقطط ومبيد الوارفارين والمستخدم فى مكافحة الفئران والبنزين مع الأرانب وحمض الفوليك مع الفئران الصغيرة والأمستركنين مع الفئران اختلفت سميتهم من حيث الدرجة بين الذكور والإناث حيث كانت الذكور أكثر حساسية عن الإناث لاختلاف معدل التحول الأنزيمي بينهما تبعاً لهرمونات الجنس :

جدول رقم (١٨) : مستوى البارانيتروفيனால் المقترن بخنازير غنيا المعاملة

(نانومول / د / ملجم بروتين ميكروسومي)

النسيج	بارانيتروفيனால் المقترن بالذكور	بارانيتروفيனால் المقترن بالاناث
الكبد	47.1 ± 1.0	78 ± 12.6
الرئة	10.1 ± 0.2	10.8 ± 0.9
الكلية	18.5 ± 3.7	17.6 ± 0.3
الأمعاء الدقيقة	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.1

٧-٣- الحمل (Pregnancy):

عند الحمل يقل نشاط عدد كبير من الأنزيمات مثل أنزيم :كاتيكول أمين
ميثيل ترانسفيريز وأنزيم مونو أمين أكسيجينز بالكبد .

كما ينخفض اقتران السموم و الملوثات البيئية بالجليكورونيد خلال فترات
الحمل الأخيرة وذلك لزيادة هرمون البروجيسترون والبرجتانيدول المثبطين
لأنزيم جليكورونيل ترانسفيريز خارج الجسم .

ويؤدي تثبيط الارتباط الجليكورونيدى بالأطفال الي ظهور مستويات عالية
من البياروبين الغير مقترن في دم الأطفال الرضع (Breast fed) و المؤدى
لليرقان و يصاحب ذلك وجود مركب برجنان -٣- ألفا -٢٠- بيتايدول في لبن
الأم (ويحدث تأثير مشابه على عملية الاقتران بالكبريتات في الفئران وخنازير
غنيا عند الحمل) .

وتمثل السموم والملوثات البيئية بواسطة أنزيم مونو أكسيجينيز
بميكروسومات الكبد خارج الجسم كما أنها تقل خلال الحمل وكذلك تقل عملية
هيدروكسلة مركبات الانيلين و البيفينيل و الكومارين كذلك يقل تركيز
السيتوكروم ب-٤٥٠ للربع والسيتوكروم ب-٤٥٠ المختزل (inducible) قبل
معاملة الفئران الحامل بمركب الفينوباربيتال ، بينما لم يتغير مستوى أنزيم :
السيتوكروم ب-٤٥٠ وأنزيم : البيفينيل ٤- هيدروكسيليز و النيترو المختزل

طوال فترة التجربة بالأرانب الحامل إلا أن أنزيم جليكورونيدل ترانسفيريز وأنزيم الكومارين هيدروكسيليز أنخفض نشاطهما .

٧-٤- الحالة الغذائية (Nutritional Statues) :

يتأثر نشاط الأنزيمات المسؤولة عن تمثيل المواد الغذائية بالحالة الغذائية لكائن التجارب فيؤدي نقص الكالسيوم أو النحاس أو السيلينيوم أو فيتامين (ج) بحيوانات التجربة الي نقص في النشاط الأنزيمي بها .

كذلك الغذاء الغير سكرى و نقص المواد المساعدة الذاتية يؤدي لانخفاض نشاط الأنزيمات الهادمة وهو ماله تأثير واضح على تمثيل السموم .

كذلك يؤدي تجويع الفئران لنقص في عملية الهيدروكسلة الميكروسومية و لم يتغير النقص بحمض بارانتروفينول في حين تجويع ذكور الفئران أدى الى نقص النشاط الأنزيمي للأنزيمات التالية : هكسوباربیتال هيدروكسيليز وأنزيم بنتوباربیتال هيدروكسيليز وأنزيم أمينو بيرين -ن- ديميثيليز بنسبة ٣٥ - ٤٠% بينما يزيد نشاط أنزيم : أنيلين هيدروكسيليز .

و لم يحدث نقص في نشاط أنزيم هكسوباربیتال هيدروكسيليز أو أنزيم أمينو بيرين -ن- ديميثيليز في ذكور الفئران المخصية (Gastrated) ويظهر ان عملية التجويع تفقد أنزيمات الميكروسومات و المعتمدة على الجنس و لكن ليس لهذا الحد يكون أقل اعتمادا على الجنس ، فمعاملة الذكور المخصية بهرمون الميثيل تستوستيرون فانه يحدد النشاط الأنزيمي بالحيوانات الجوعي ، لذا فمن المقترح ان عملية التجويع تضعف الأنزيمات الممثلة للسموم لتدخلها مع تأثيرات تحفيز لأمسترويدات الأندروجين (Androgen) .

والغذاء الخالي من البروتين أو منخفض البروتين يقلل من الأنزيمات الميكروسومية بذكور الفئران أكثر من الإناث خاصة أنيلين هيدروكسيليز والسيتوكروم ب- ٤٥٠ وأنزيم السيتوكروم (ج) المختزل و المؤكسد .

وتتأثر مقدرة السمية بالتفاعل الرئيسي الميكروسومي كعامل لزيادة السمية و أزلتها قسمية مركب الأوميا : أوكتا ميثيل بيروفوسفات (Octa Methyl Pyro Phosphate :OMPA و الأستركنين (Strychnine) يزيدا حالة نقص البروتين بذكور وإناث الفئران ، بينما تنخفض سمية الأوميا و رابع كلوريد الكربون و الهبتاكلور حالة نقص البروتين بالغذاء .

وتكون الحاجة ماسة الى النشاط التمثيلي للكشف عن السمية للمركبات الثلاثة الأخيرة . قد تتأثر أيضا عملية اقتران السموم بالغذاء البروتيني ، فعلمية الجليكورونيد لمركب الكلور مفينيكول بالغذاء الناقص في البروتين تقل بينما لم يوجد اختلاف في نشاط أنزيم سلفو ترانسفيريز مع مركب بارا-أمينو فينول كمادة تفاعل في حالة نقص بروتين الغذاء .

كما أدت تغذية الفئران ليومين على السكروز بدلا من بيئة قياسية غذائية الي نقص واضح في نشاط الأنزيمات التالية : أمينو بيرين -ن- ديميثيليز وأنزيم بيتا-باريبتال أكسيديز و أنزيم بارا-نيتروبنزويك المختزل ويصاحب نقص هذا النشاط انخفاض في كمية السيوكروم ب-٤٥٠ وأنزيم : NADPH أكسيديز وأنزيم : NADPH سيوكروم المختزل (جـ) .

وتعد الليبيدات مكون رئيسي بالشبكة الاندوبلازمية الكبدية و التي أظهرت أن الفوسفاتيدل كولين مكون رئيسي بالنظام الميكروسومي الانزيمي : فعند حدوث نقص بالحامض الدهني لينولييك (Linoleic) أدى لإتخفاض نشاط الهكسوباريبتال أو الأثيلين هيدروكسيليز ، أما عند نقص الأحماض الدهنية الغير مشبعة فأدت لنقص نشاط أنزيم : الأثيلين هيدروكسيليز ومستوى السيوكروم ب-٤٥٠ بينما لم يحدث تغير في نشاط أنزيم السيوكروم (جـ) المختزل.

أما من حيث تأثير نقص الفيتامينات على تمثيل السموم فادت الي نقص في نشاط أنزيم مونو أكسجينيز حيث أدى النقص في فيتامين (أ) لنقص في التمثيل الميكروسومي بينما أدى النقص في مستوى الثيامين لنقص في نشاط أنزيم مونو أكسجينيز في ميكروسومات كبد الفئران .

أما نقص الريبوفلافين فأدى لنقص في نشاط أنزيم : سيوكروم (جـ) المختزل و أنزيم بنزو بيرين هيدروكسيليز مع زيادة محتوى السيوكروم ب-٤٥٠ وزيادة في نشاط أنزيم أثيلين هيدروكسيليز بينما أدى نقص فيتامين (جـ) لنقص في معدل التمثيل بخنازير غنيا و نقص في السيوكروم ب-٤٥٠ .

أما نقص حمض الأسكوربيك فلقد أثر على تحلل مركب البروكاين (Procaine) بأنزيم ميكروسوم هيدروكسيليز . أما نقص مستوى فيتامين هـ (E) فأدى لنقص في نشاط أنزيم أمينوبيرين -ن- ديميثيليز الكبدى الميكروسومى .

في حين أدى نقص عناصر : الكالسيوم والمنجنيز والمغنسيوم الي نقص نشاط أنزيم مونوأكسجينيز في الذكور الغير بالغة إلا أن النقص كان مبكرا واضحا مع المغنسيوم عن الكالسيوم .

أما نقص الحديد فأدي الي نقص في نشاط أنزيم : مونو أكسجينيز بينما لم يحدث تغير في محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠.

و لقد أدى تعاطى أملاح الكوبلت و الكاديوم المنجنيز والرصاص الي زيادة في مستوي الجلوتاثيون بالكبد بعد ٢٤ ساعة من المعاملة مع نقص في مستوي نشاط أنزيم : السيتوكروم ب-٤٥٠.

٧-٥- المرض (Disease) :

يعد الكبد الموقع الرئيسي والهام لتمثيل السموم و أي مرض أو تخريب له يتوقع بعدة حدوث تأثير واضح على معدل تمثيل السموم و المواد الغريبة . ومرض الكبد الحاد يضعف مقدرة علي تمثيل أنواع مختلفة من السموم بالنظام الأنزيمي مونو أكسجينيز أي نقص في النشاط الأنزيمي لأنزيمي : الهكسوباريتال هيدروكسيليز و البنتوباريتال أكسيديز .

ولقد لوحظ بالحالات المرضية الحادة للكبد زيادة فترة نصف الحياة خارج الجسم للسموم في البلازما و هذا تأثير لا يعزى لجريان الدم الكبدى و لكن يعزى لنقص في معدل إخراج السموم من البلازما مع نقص في عملية الأستلة .

ف عند التهاب الكبد (Hepatitis) و تليف الكبد (Cirrhosis) ينخفض مستوي النشاط الأنزيمي لأنزيمات : السيتوكروم ب-٤٥٠ وأنزيم : أمينوبيرين سن-ديمثيليز و أنزيم بارا-نيتروأنيسول و أكسيد ديمثيليز في حين لم يتغير النشاط الأنزيمي لأنزيم : NADH سيتوكروم (ج) المختزل .

وأدت الميكروسومات الكبدية لحيوان مصاب باليرقان (Jaundice) أو الصفراء (Cholestasis) الي نقص في مقدرة علي تمثيل السموم ل تراكم أملاح الصفراء المثبطة للأنزيمات الميكروسومية الممثلة للسم .

و يحدث نقص في عملية الأستلة عند مرض الكبد المزمن وكذلك نقص في مستوي حمض بارا-أمينو بنزويك وأيضا نقص الارتباط الجليكورونيدي

لمركب ن- أستيل بارا أمينو فينول ويقل النشاط الأنزيمي لأنزيم : مونو أمين أكسيداز بمعدل ٣٠% خاصة عند التليف الكبدي كذلك زيادة في نشاط أنزيمات : الكولين استيراز وأنزيم الفينيل أسيتات استيراز والبريكين أستيراز والبيرين أستيراز (Pirinesterase) و إنخفاض في نشاط أنزيم الكحول ديهيدروجينز .

كذلك تؤدي أمراض القلب لتغير سرعة سريان الدم للكبد مما يؤثر على معدل تمثيل السموم و كذلك على درجة شفاية البلازما (Vidocaine) والتي تنخفض عند الإصابة بمرض عضلة القلب (Myocardial) والفشل القلبي (Cardiac failure) وذلك لنقص سريان الدم للكبد و بالتالي لنقص ما يحمله المواد الغذائية .

أما أمراض الكلية (العضو الرئيسي لإخراج السموم و ممثلاتها الذاتية في البول) فتؤثر كثيرا على تمثيل السموم ، لذا يتوقع بطئ إخراج الممثلات الذاتية في الماء بنقص وظيفة الكلى لفترة نصف الحياة لمركب البنتوباربيتال ومركب الهكسوباربيتال و مركب الكلورفينكول تطول بالمرضى ضعيفي التجديد (Renal impairment) .

٦-٧ الهرمونات (Hormones):

٦-٦-١ هرمون الغدة الدرقية (الثيرويد) :

أدى تعاطي الفئران لهرمون الثيروكسين (Thyroxine) الي تغيير في مستوى تمثيل الأنزيمات الميكروسومية لجزيئات السموم فيزداد نشاط أنزيم الميكروسوم المؤكسد و السيوكروم المختزل (ج) بذكور وإناث الفئران إلا أن مستوى الزيادة بالإناث كان أكبر بالذكور أما السيوكروم ب-٤٥٠ فأنخفض بدرجة غير معنوية بالإناث عن الذكور كذلك نشاط أنزيم الأمينو بيرين ن- ديميثيلز .

وزيادة الهرمون (Hyper thyrodisim) تؤدي الي خفض التفاعلات المعتمدة على الجنس وتبدو متداخلة مع فعل الاندروجين لزيادة نشاط أنزيمات التمثيل للسموم والمعتمدة على الجنس . كما تقل سعة عملية الأسلة لحمض بارا-أمينو بنزويك .

ولهذا تؤدي معاملة الفئران بهرمون الثيروكسين الي خفض نشاط أنزيمات الأمينو بيرين ن- ديميثيلز ، الأنيلين هيدروكسيلز و الهكسوباربيتال

هيدروكسيليز ولم يتأثر نشاط أنزيم : بارا-نيتروبنزويك المختزل . في حين لم يتغير مستوى أنزيم الحمض المختزل بالأرانب المعاملة بينما زاد نشاط أنزيمات الأثيلين هيدروكسيليز و البارا-نيترو بنزويك المختزل .

والتأثيرات المختلفة لزيادة الهرمون تدل على أن معادلة الثيوركسين ترتبط بالاستجابة المختلفة لنظام انتقال الإلكترون والمعتمد على المرافق الأنزيمي (NADPH) . وكمية السيوكروم ب-٤٥٠ تنخفض قليلا في كل من الفئران الصغيرة والأرانب الكبيرة عندما يكون أنزيم : NADP اكسيديز وأنزيم : NADP سيوكروم المختزل (ج) يزداد بالأرانب المعاملة ولم تتأثر معنويا بالفئران الصغيرة .

وذكور الفئران المستأصلة منهم الغدة الدرقية (Thyroidectomized) لها استجابة لزيادة مركب الهكسوباريتال ومركب (Zoxa zolamine) و محتوى السيوكروم ب-٤٥٠ لا ينخفض بها إلا أن سعة الارتباط للسيوكروم ب-٤٥٠ بالهكسوباريتال تنخفض قليلا . كذلك فتعاطي الثيوركسين يقلل نشاط أنزيم: مونو أمين أكسيديز الكبدي ويزداد نشاط أنزيم مونو أمين أكسيديز بالكلية . ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد التنويه هنا بأنه ليس للثيوركسين تأثير على أنزيم الجلوتاثيون -كب- ترانسفيريز بالفئران .

٦-٢-٢- هرمون الأدرينالين (Adrenal hormone):

عند إزالة غدة الأدرينال من ذكور الفئران أنخفض نشاط أنزيمات الكبد الميكروسومية أما أستئصال الغدة (Adrenal actomy) فأدى لضعف تمثيل الأمينو بيرين و الهكسوباريتال وذلك لانخفاض نشاط الإنزيمات الميكروسومية بكبد الفئران الذكور في حين لم ينخفض التمثيل بالإثاث لأي من المواد السابقة .

أما تعاطي الكورتيزون (Chortisone) أو بريدنيسولون (Prednisolone) فأدى إلى انخفاض محتوى السيوكروم ب-٤٥٠ في ميكروسومات كبد ذكور الفئران التي أستأصلت الغدة منهم (A.actomized) بينما أنخفض نشاط أنزيم : NAD سيوكروم المختزل وأنزيم : NADPH سيوكروم ب-٤٥٠ بقوة .

٦-٣-١- الأنسولين (Insuline) :

يقل تمثيل السموم والمواد الغريبة بالفئران المصابة بمرض السكر التجريبي (Alloxan diabetes) ، حيث انخفض التمثيل خارج الجسم لمادتي هكسوباريتال و الأمينو بيرين بالذكور المصابة بينما يزيد التمثيل في الإثاث

المصابة بمرض البول السكري ، في حين زاد نشاط أنزيم هيدروكسيليز بكلاهما .

ولا يتوقف تمثيل مادتي الهكسوباربيتال و الأمينوبيرين في الذكور المخصبة (Gastrated) أو الإناث المصابة بالسكر و لكن تعاطى ميثيل تستوستيرون (Methyl testosterone) أدى لانخفاض التمثيل في ذكور الفئران المخصبة والإناث .

ويتداخل مرض البول السكري مع فعل هرمون الإندروجين لزيادة الأنزيمات الممثلة للمواد الغريبة والسموم والمعتمدة على الجنس وسعة ارتباط السيتركروم ب-٤٥٠ فينخفض في ميكروسومات الكبد بذكور الفئران المريضة . ويصاحب الحيوانات المريضة نقص في الاقتران الجليكورونيدي (Glucuronidation) و التي تزداد بتعاطي الأنسولين حيث وجد أن محتوى اليوريدين داي فوسفات جوانين (UDPGA) منخفض في كبد الفئران المريضة بالسكر لانخفاض في نشاط (UPGA-De- hydrogenase) ولم تتغير كمية نشاط أنزيم جليكورونيل ترانسفيراز .

الباب الثامن

التحول البيولوجي (التمثيل)
للسموم و الملوثات البيئية

بالجهاز الهضمي

المقدمة

يتأثر ثبات العديد من جزئيات الملوثات البيئية و السموم والكيمائيات الغريبة الموجودة بداخل إمتداد القناة المعد معوية بالعديد من العوامل سواء تحت تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) الحامضى للعصارة المعدية (Jastric juice) والمتراوح بين ١-٢ أو الأنزيمات المعدية الموجودة بالعصارة المعدية أو تحت تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين للقاعدى للعصارة المعوية أو تحت تأثير الأحياء الدقيقة الموجودة بالأمعاء الدقيقة (Intestinal Flora) والتي لها أهميتها القصوى فى تحلل وانهيار جزئيات السموم الى معشلات (Metabolites) تختلف في درجة سميتها عن المركب الأصلي فعلى سبيل المثال تؤدى شرب مياه الآبار التي تزداد فيها محتوى النترات (Nitrates) إلى ميثيموجلوبينيميا (Methemoglobinemia) حيث يظهر تأثيرها أكثر وضوحا بالأطفال (Infants) لارتفاع مستوى تركيز ايون الهيدروجين فى القناة المعد معوية لحديثى الولادة والملازمة لها وجود كثافة عالية من الكائنات الحية الدقيقة (فلورا الأمعاء: *Escherichia Coli*) والتي تحول النترات الى نيتريت (Nitrite). كذلك فأخذ ثم الافاعى (Snake venom) السام بطريق الفم غير سام لانهياره (Deterioration) وتكسره فى القناة المعد معوية .

كذلك فالكائنات الحية الدقيقة بالامعاء يمكنها اختزال مجاميع النيترو الأروماتية الأكثر سمية وتحويلها لامينات أروماتية اقل فى درجة سميتها لكنها غالبا ما تكون مضخمة للغدة الدرقية (goitrogenic) أو مسرطنة (Carcinogenic)

كذلك يؤدى وجود بكتريا : *Aerobacter aerogenes* الى إهيار مركب ددت DDT: (مبيد آفات : Pesticides يتبع مجموعة المبيدات الهيدروكربونية الكلورونية العضوية : Chlorinated hydrocarbons) الى المماكن دد (DDE) أو لتحول الامينات الثانوية (Secondary amines) كالموجودة فى السمك والخضراوات وعصائر الفاكهة أو النترت (للمضافة كمادة حافظة لتضفى لون جيد للحوم والاسماك المحفوظة) إلى نيتروز أمين (Nitrose amine) وهى مادة مسرطنة للمعدة .

مما سبق يتضح لنا الدور الفعال الذى يلعبه التحول البيولوجى (التمثيل) للسموم خاصة التمثيل الهادم و المزيل للسمم (Detoxication) و دوره فى خفض السمية للعديد من السموم و الملوثات البيئية الداخلة للجسم والتي غالبيتها ذات طبيعة محبة للدهون (ليبوفيلية : Lipophilic in nature) وتحويلها

لممثلات (Metabolites) أقل سمية من خلال نوعين من التفاعلات هما التفاعلات الأولية والتفاعلات الثانوية .

الفصل الاول

التفاعلات الأولية

(تفاعلات التمثيل من النوع الأول)

١- التفاعلات الأولية (تفاعلات التمثيل من النوع I : Primary reactions
(Metabolism phase I)

وهي تفاعلات هدم متنوعة تؤدي لازالة كلية أوجزئية لسمية الجزيئى السام حيث تتحول خلالها المجاميع الفعالة الى مجموعات أقل سمية وفى نفس الوقت أكثر ذوبانا (أكثر قطبية) فيسهل اخراجها او افرازها ، او أن هذا التحول أو الاشتقاق (Derivatization) يؤهلها لتفاعلات من نوع آخر وهى التفاعلات الثانوية (تفاعلات التمثيل من النوع : II).

وتشمل التفاعلات الأولية أنواع التفاعلات التالية ، شكل توضيحي رقم (١-٨).

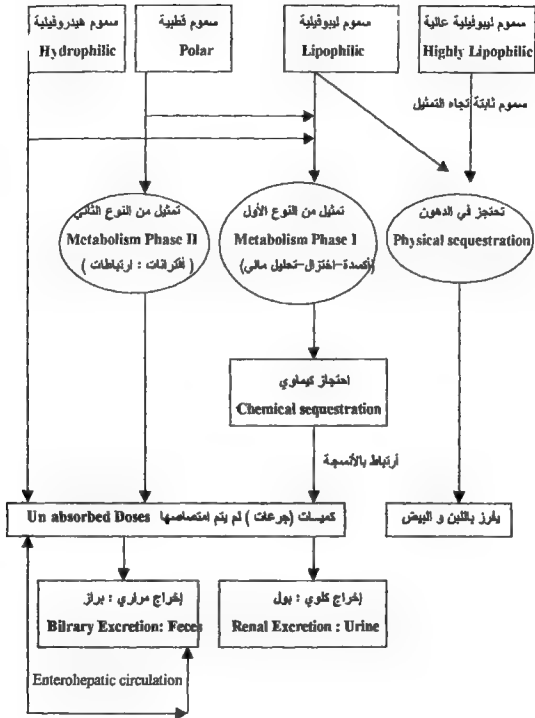
١-١- تفاعلات الأكسدة (Oxidation Reactions):

و تتركز أهم مجموعة من الأنزيمات الملامسة لتفاعلات الأكسدة فى أجزاء مختلفة من الخلية وربما بمعظم أنسجة أعضاء الجسم خاصة فى :

الكبد : حيث يعد كبد الفقاريات أغنى مصادر هذه المجموعة من الأنزيمات (السيتوكروم ب -٤٥٠) كذلك كبد أجنتها والموجودة به أكثر أنواع السيتوكرومات نشاطا لتعدد الأنواع الموجودة منه بها وارتفاع نسبة وجودها كثيرا بالشبكة الاندوبلازمية وأغشية الخلايا والفشاء النووى لليوسومات وجسم جولجى أكثر منها بالميتوكوندريا.

الرفة : ويوجد فيها فى الغالب السيتوكرومات الخاصة بالأكسدة الأولية للمواد الغريبة والسموم والملوثات البيئية .

الكلى : حيث تقوم السيتوكرومات لحد ما بتفاعلات الأكسدة مثل أكسدة الليوريك (Leuric) بعد الارتباط به.



شكل رقم (٨-١) : مسارات التحولات الحيوية لجزيئات المسموم
(فتحى علوى)

وتحتوى الشبكة الأندوبلازمية الخشنة أو الناعمة (Rough / Smooth Endoplasmic Reticulum : RER / SER) على شبكة الأغشية الليوبروتينية المتصلة والممتدة من الغشاء البلازمى للنواة والميتوكوندريا (حيث تبلغ مساحتها بالخلايا الكبدية ٢٧ ضعف غشاء البلازما ، فى حين تبلغ ٨.٥ ضعف غشاء الميتوكوندريا) على نظام أنزيمات الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO)

وأنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة أنزيمات ميكروسومالية (Microsomal Enzymes) وفعاليتها بالشبكة الأندوبلازمية الناعمة أقوى وأكبر من الشبكة الأندوبلازمية الخشنة حيث تحتوى على أنزيم (Microsomal mono oxygenase : MMO)

وتؤدى عملة هرس وتجنيس (Homogenizing) خلايا الشبكة الأندوبلازمية الى انفرد الميكروسومات (Microsomes) فى صورة حبيبات صغيرة تحتوى على أنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة ثم بالطرد المركزى على السرعة (٢٠.٠٠٠ لفة / د ولمدة ٣٠ - ١٢٠ دقيقة) لترسب الجزء الميكروسومى و الذى يمكن فصله لميكروسومات ناعمة و خشنة فى طبقتين لإختلاف كثافتهما حيث يستقر الميتوكروم بنوعيهما ويتم فصلهما بإذابتهما فى كوليئات الصوديوم (Sod.cholate) أو بالترسيب بواسطة كيرينات الأمونيوم و البولى إيثيلين جليكول أو بالأعمدة الكروماتوجرافية (المعبأة بالهيدروكسيل أباتيت: Hydroxyl apatite) والكاربوكسى ميثيل سليولوز حيث تعتمد الموائمة لها على ن-هكسيل أمين (n-Hexyl-amine) ، ن-أوكثيل أمين (n-Octyl-amine) وهى طريقة فصل دقيقة تصل دقتها إلى ٢٢ نانومول / مللج).

والميتوكروم ب- ٤٥٠ يتكون من العديد من البروتينات الحديدية (Hemoproteins) والمتحركة فى المناعة ويحت السيتوكروم ب- ٤٥٠ بالفينوباريتال عن الميتوكرومات الأخرى ب- ٤٨٤ ، الغير مثبطة والتي يمكن تثبيطها بمركب (3-Methyl Colanthrene : 3-MC).

ويحتوى السيتوكروم ب- ٤٥٠ على النظام الأئزيمى مونوأوكسيجينيز (Mono Oxygenase) حيث تنظم العديد من مثل هذه الأنزيمات معا ليكونوا نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO).

والسيتوكرومات (المادة المرتبطة النظم) تتميز بامتصاص خاص للضوء ولهذا تقسم لمجموعتين تبعاً للصفات الأسبكتروسكوبية لمعقد المادة والسيتوكروم ب-٤٥٠ (أى الصورة المؤكسدة Oxidized Form)، حيث تعتمد درجة الامتصاص على قيم أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) الحادث عند الأثران (حيث تستخدم كصفة للتمييز بينهما):

أ- ارتباط من النوع I : (Type I Binding) :

حيث يكون أقصى امتصاص له عند طول موجي يتراوح بين ٣٨٥ - ٣٩٠ نانوميتر وأدنى امتصاص له يكون عند طول موجي ٤١٠ نانوميتر وهذا النوع من الارتباط سائد عندما تستخدم المواد السامة الكارهة للماء كمادة أساسية لتفاعلها (Substrate) حيث يحدث الارتباط عند الجانب المحب لليبيد بالميتوكروم والبعيد عن مركز الحديد (الهيم).

ب- ارتباط من النوع II : (Type II Binding) :

حيث يحدث أقصى امتصاص له عند طول موجي ٤٣٠-٤٣٥ نانوميتر وأدنى امتصاص له يكون عند طول موجي ٤١٠ نانوميتر وهذا النوع سائد عندما تستخدم المواد السامة المحبة للماء والمحتوية على النتروجين العضوي كمادة أساسية لتفاعلها حيث يحدث الارتباط عند الجانب المتضمن لمركز الحديد (الهيم).

وتتميز هذه الانظمة الانزيمية بحساسيتها لمشتقات الميثيلين داي أكسي فينيل (M D P : Methylene Dioxy Phenyl) و السيسامكس (Sesamex) والبيرونيل بيوتوكسيد (Pipronyl butoxide) والمثبطة لها مما يؤدي لخفض مقاومة الجسم للسم فتزداد درجة سميتها لذا يلاحظ زيادة نشاط هذه الانظمة (MFO) بالسلالات المقاومة فهو نظام متباين هام في تمثيل السموم ويؤدي لتباين واضح في عمليات التمثيل ، كما لوحظ أن لنوع الجنس (Sex) علاقة بذلك .

ويجب الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد ان عمليات التمثيل مثلها مثل باقي العمليات الحيوية التي تتم بجسم الكائن تتأثر كثيراً بدرجة حرارة الجسم والبيئة المحيطة وذلك لكون عمليات التمثيل تفاعلات كيميائية في الأصل تعتمد على درجة الحرارة (والتي تريد من معدل سرعتها أو تخفضه) كذلك يعتمد المستقبل الحيوي أو البيوكيميائي على درجة حرارة البيئة المحيطة ومن هنا وجب دراسة العلاقة المتداخلة (Interaction) بين درجات الحرارة ومعدل الاستجابة للسم (التأثيرات السامة) على درجات حرارة متفاوتة ولهذا تقسم السموم بناء على ذلك الى :

أ - سموم متغيرة الحرارة (Poikilothermal poisons) : وهى السموم التي تزداد درجة سميتها بارتفاع درجة الحرارة (Hyper thermia) و هنا تزداد الفترة اللازمة للاستجابة بانخفاض الحرارة مثل الجليكوزيدات القلبية (Cardiac glucosides كالديجاتاليس (Digitalis) و مبيد الباراثيون (Parathion) الفوسفورى العضوى حيث يزداد فعله التنبيطى على انزيم الاستيل كولين استيريز بارتفاع الحرارة .

ب- سموم Theilotherm : وهى السموم التي تزداد درجة سميتها بانخفاض الحرارة (Hypo thermia) وفيها تزداد الفترة اللازمة للاستجابة بارتفاع درجة الحرارة مثل مركب النيكوتين و الأتروبين و الأمستركنين و الملائيون و المارين (حيث يزداد فعلها على انزيم الاستيل كولين استيريز بانخفاض الحرارة) .

يمتد تأثير درجة الحرارة فى عدة اتجاهات فجانبا ما سبق يمتد فعل درجة الحرارة الى التركيب البنائى والكيميائى لجزيئى المركب فغالبا ما تؤدي لعملية اكسدة تؤدي بدورها لزيادة الفعل المناهض للانزيمات مثلا (Inhibitions) فتزداد درجة سميتها وهو ما يحدث عند اكسدة الثيونو فوسفات (Thiono: (RO)2P(S)OX) الى المشقق التاكسدى الثيولوفوسفات (Thiolo Phosphate (RO)2P(O)SX) أى أكسدة فى صورة تشابه (isomerism) فتزداد سمية الجزيئى ومناهضته للانزيم فى نفس الوقت تقل درجة ثباته.

كذلك الحال فى حالة أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية (كبريت الميركاببتو: Mercapto) تدريجيا الى المشقق التاكسدى الأول سلفوكسيد (Sulfoxide ثم الى المشقق التاكسدى الثانى :سلفون (Sulfone) مما يؤدي بدوره لزيادة الشحنة الموجبة الجزئية (Partial possitive Charge) تدريجيا على ذرة الفوسفور فتزداد تبعا لذلك السمية لزيادة المناهضة للنشاط الانزيمى وذلك لزيادة فرصة مهاجمة الجزيئى السام للموقع الاتيونى بانزيم الاستيل كولين استيريز :



كذلك ايضا ما يلاحظ عند الأكسدة على ذرة النيتروجين أو اكسجين الاكيل.

ويعد انزيم (Cyt.p-450 Containing Monooxygenase) أهم انزيمات نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO) وأغلبها من حيث نسبة تواجده .

و يوجد هذا الانزيم متركز في الشبكة الاندوبلازمية مكونا معقد (Complex network مع الخلية التي في تماس مستمر مع الغشاء الخارجي للنواة وعند هرس الخلايا تنهار الشبكة الاندوبلازمية لحويصلات صغيرة (Vesicles) تسمى بالميكروسومات ،ويكون من نظامين انزيمين هما :

• (NADPH - Cyt. - 450 Reductase NADPH - Cyt. C Reductase) :

• Heme Containing enzymes Cyt. - 450

وتشير الأبحاث الحديثة لوجود صور عديدة (Multiforms) لأنزيمات السيوكروم ب-٤٥٠ في كبد انواع عديدة من الثدييات تختلف فيما بينها من حيث تركيب المسلسلة العديدة الببتيد (Polypeptide chain) والتخصص من حيث التفاعل الذي تؤديه .

والتفاعلات المقترحة لانزيم السيوكروم ب-٤٥٠- مونو اكسجينز المحضر كما بالجدول التالي رقم (٨-١) حيث تتحدد مادة التفاعل مع الصورة المؤكسدة للسيوكروم ب-٤٥٠ (Fe³⁺) لتكوين معقد الانزيم ومادة تفاعله وهنا ينتقل الكترونات لمعقد الانزيم ومادة تفاعله كما يتأكسد المرافق الانزيمي (NADPH) ويتحول للصورة (NADP⁺) حيث يقوم بتمثيل المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية الموجودة باستمرار (predominantly) [بالشبكة الاندوبلازمية للكبد و الكلى و الرئتين و الامعاء و الجلد و الخصية والمبيض وميتوكوندريا الكبد وقشرة الاذنين] .

جدول رقم (٨-١) : تفاعلات الأكسدة التي يلامسها انزيم

السيثوكروم ب-٤٥٠- مونوأكسجينيز

المثال	اسم التفاعل
<p>ويتضمن إدراج (Insertation) لذرة أكسجين خلال رابطة الكربون فيكون الناتج هيدروكسيل</p> $R-CH_2-CH_2-CH_3 \longrightarrow RCH_2-CHOH-CH_3$	<p>هيدروكسلة المسلسلة الأليفاتية : (Aliphatic Hydroxylation)</p>
<p>ويتضمن إضافة ذرة أكسجين للرابطة الزوجية بالحلقة ويتكون أيبوكسيد غير ثابت يحدث له إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئين فيتحول لفينول</p> $R-\text{C}_6\text{H}_5 \longrightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	<p>هيدروكسلة الحلقة الأروماتية : (Aromatic Hydroxylation)</p>
$R-N(O,S)-CH_3 \longrightarrow R-NH_2(OH,SH) + CH_3OH$	<p>إزالة الألكيل من على ذرة ن، أ، ك: (N or O or S - dealkylation)</p>
$R-CH=CH-R \longrightarrow R-\overset{\text{O}}{\text{C}}H-CH-R$	<p>الإيبوكسدة : (Epoxidation)</p>
$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ P \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} S \\ \\ \\ X \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ P \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} O \\ \\ \\ X \end{array} + S$	<p>إزالة الكبريت من جزئى المركب: (De sulfuration)</p>
$R-S-R \longrightarrow R-\overset{\text{O}}{\text{S}}-R$	<p>أكسدة كبريت الميركانتو : (Sulfo oxidation)</p>
$R-NH-\overset{\text{O}}{\text{C}}-CH_3 \longrightarrow R-NOH-\overset{\text{O}}{\text{C}}-CH_3$	<p>أكسدة هيدروكسيل ذرة النيتروجين : (N-hydroxylation)</p>

وبالرغم من أن التفاعلات السابقة لا توضح انتقال الإلكترونين ولكن هناك ايضا حاحات تعضد تتابع انتقالهما حيث ينتقل الاكترون الأول لمعقد الانزيم ومادة تفاعله ثم يتحد معقد الانزيم ومادة تفاعله المختزلة (Fe^{2+}) مع الاكسجين الجزيئي و في سلسلة من الخطوات الغير واضحة تماما فان ذرة من الاكسجين الجزيئي وفي وجود ٢ بروتون تختزل لماء وذرة الاكسجين الأخرى تقدم لمادة التفاعل وهنا تتفكك مادة التفاعل المؤكسدة مكونة الصورة المؤكسدة للسيتوكروم ب-٤٥٠ .

كما يشترك الانزيم في تحفيز عمليات اختزال خاصة لمركبات الآزو و النيترو و الذى يتم اما بواسطة NADPH Cyt- C. Reductase أو بالاتصال مع السيتوكروم ب-٤٥٠ في نظام مونو اكسيجيناز كامل (Cyt. P- 450 in complete Monooxygenase system) كما بالجدول رقم (٨-٢).

جدول رقم (٨-٢) : عمليات اختزال مركبات الآزو والنيترو

(Cyt.P-450 Cont Mono oxygenase) المحفزة بأنزيم

نوع التفاعل	التفاعل
اختزال الآزو	$R-N=N-R \xrightarrow{\text{Red.}} R-NH_2$
اختزال النيترو الأروماتية	$R-O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \xrightarrow{\text{Red.}} R-O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$

كما يحتوى النظام على أنزيم مونو اكسيجيناز آخر وهو أمين اكسيداز (Amine Oxidase) الاقل أهمية عن نظام انزيمى السيتوكروم ب-٤٥٠ . وهو أنزيم فلافوبروتين يحتوى على مرافق انزيمى فى صورة حمض متفكك (FAD : Acid dissociable) ولقد تم عزله من ميكروسومات كبد الخنزير ويحفز تفاعل تحول الأمينات الثلاثية إلى ن- اكسيد ومصدر الكترونيات التنشيط للأكسجين بأنزيم أمين اكسيداز يكون هو المرافق (NADPH) وكما سبق فإن السيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على الاكسجين يمكنه تنفيذ تفاعلات الأكسدة والهيدروكسلة للمجموعة المعلقة على ذرة النيتروجين (N- Oxidation & Hydroxylation)

وتعد قيمة لوغاريتم ثابت التفكك (pK_a) المقياس الأول لآى مركب يمثل بالانزيم أمين أكسيديز أو سيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على مونواكسجينيز ، حيث تتراوح قيمة لوغاريتم ثابت التفكك (pK_a) لذرة نيتروجين المركبات التى تمثل بالانزيم الأول (أمين أكسيديز) هـى ٨-١١ فى حين تتراوح قيمة ثابت التفكك للمركبات التى يمثلها انزيم سيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على المونواكسجينيز من ١-٧ .

ويعتمد تفاعل أكسدة المجموعة المعلقة على ذرة النيتروجين (N) oxidation على أى من الانزيمات أكثر نشاطا وكذلك على قيمة اللوغاريتم السالب (pK_a) لذرة النيتروجين بالمركب ، و تعد القيمة المنخفضة هى المفضلة للتمثيل بالسيتوكروم ب-٤٥٠ مونو أكسجينيز والقيمة العالية تكون مفضلة ومحبة للتمثيل بأنزيم أمين أكسيديز .

ومجاميع الأمين بالمركبات العضوية أما أولية ($R-NH_2$) أو ثانوية ($R-NH-R$) أو ثالثية ($R-N-RR$) فالمركبات التى لها قيمة pK_a للنيتروجين < ٨ ($R-CH_2-NRR$, $R-CH_2-NH-R$, $R-CH_2-NH_2$) وهى مشتقات تمثل غالبا بسهولة ، أما الامينات الأولية المقابلة لها كذلك الثانوية تكون نادرة التمثيل لمشتقاتها الهيدروكسيلة ، و بالمثل فالمشتقات الثلاثية لهذه المركبات والتى لها قيمة لوغاريتم ثابت تفكك لذرة النيتروجين يتراوح من ١-٧ ($Ar-NRR$, $Ar-NH-R$, $Ar-NH_2$) تكون جاهزة للتمثيل .

• فالمركبات ذات قيمة pK_a للنيتروجين وحتى ١ : تمثل بانزيم الميتوكروم ب-٤٥٠ والمحتوى على المونواكسجينيز .

• المركبات ذات قيمة pK_a للنيتروجين من ١-٧ : تمثل بكل الانزيمين

• المركبات ذات قيمة pK_a للنيتروجين المنخفضة: تمثل بالسيتوكروم

• المركبات ذات قيمة pK_a للنيتروجين المرتفعة: تمثل بانزيم الأمين أكسيديز .

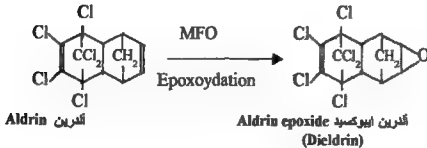
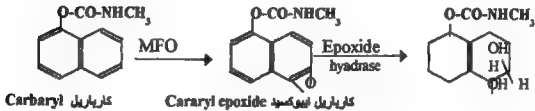
و لا تمثل إلا الامينات الثلاثية الأروماتية فقط لأن قيمة ثابت التفكك لها يتراوح بين ١-٧ . تمثل الامينات الثلاثية عندما تكون قيمة اللوغاريتم معامل التفكك < ٨ .

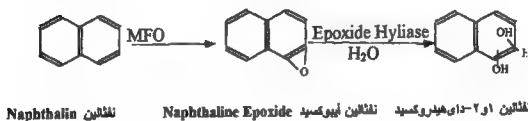
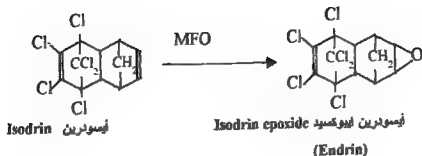
ويلاحظ ان قيمة ثابت معامل التفكك للنيتروجين فى صورة أميدات أولية و ثانوية و ثالثية تكون > ١ .

١-١-١- الأكسدة بادخال مجموعة أيبوكسيد أو هيدروكسيل :

تعد عملية الإيبوكسدة (Epoxydation) من أهم تفاعلات الأكسدة الميكروسومية لثباتها وكونها نواتج وسطية لعملية ادخال مجاميع الهيدروكسيل خاصة بالأنظمة الأنزيمية الميكروسومية بالحيوانات الراقية .

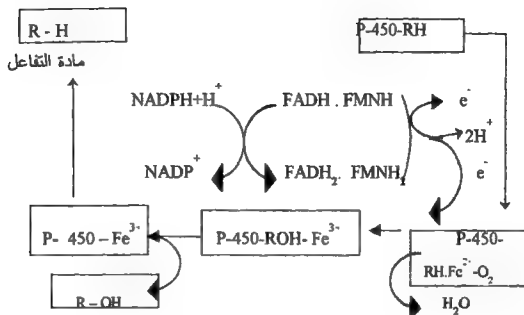
يؤدى ادخال مجموعة أيبوكسيد (ذرة اكسجين للرابطة الزوجية) بالعديد من الملوثات البيئية والسموم كما بالمركبات الحلقية العديدة لانتاج مواد مسرطنة (Carcinogenesis) كتحول مركب الألدرين (Aldrin) الى الألدرين أيبوكسيد (ديلدرين: Dieldrin) وتحول مركب الأيسودرين (Isodrin) الى ايسودرين أيبوكسيد (اندرين: Endrin) وتحول مركب الهبتاكلور (Heptachlor) الى هبتاكلور أيبوكسيد والنفثالين الى نفثالين أيبوكسيد ونواتج تمثّل البنزدين الى أيبوكسي، والشكل التوضيحي التالي شكل رقم (٨-٣) يوضح آلية الأيبوكسدة للمركبات السابق الإشارة لها :





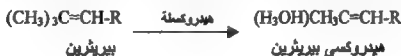
١-٢-١-٢- الأكسدة بهيدروكسلة الحلقة الأروماتية والأليفاتية :

حيث تحدث هيدروكسلة للسلسلة الجانبية الأليفاتية أو للحلقات العطرية استعدادا للأكسدة على أكثر من موضع بالسلسلة أو الحلقة. وهي بمثابة إدخال ذرة الأكسجين على الرابطة الزوجية بالحلقة العطرية أو على الرابطة بين الكربون و الهيدروجين بالسلسلة الأليفاتية والشكل رقم (٨-٤) التالي يبين آلية تفاعل الهيدروكسلة :



شكل رقم (٤-٨): آلية تفاعل الهيدروكسلة بالميتوكروم ب-٤٥٠

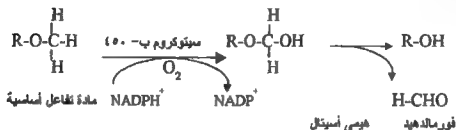
ومن أمثلة هذا التفاعل تحول جزئيات سموم البيريثرين (Pyrethrine) إلى هيدروكسي بيريثرين و مركب الفينوبارييتال إلى هيدروكسي فينوبارييتال و مركب التترالين (Tetraline) إلى ٢-تترالون:



١-٣-١- إزالة الألكيل على ذرة النتروجين أو الأكسجين أو الكبريت:

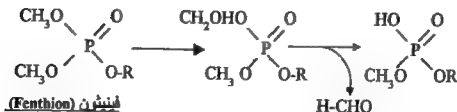
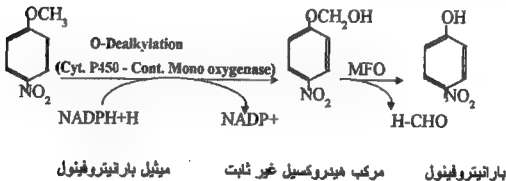
وهي صفة مميزة للعديد من جزئيات السموم خاصة مجموعة السمنوم الفوسفورية العضوية حيث تلعب دور كبير في عملية تمثيلها انزيميا وفي وجود المرافق الأنزيمي (NADPH) حيث ناتج التفاعل غالبا ما يكون أقل سمية عن المركب الأصلي (Detoxication) حيث تحدث هيدروكسلة للألكيل المعلق

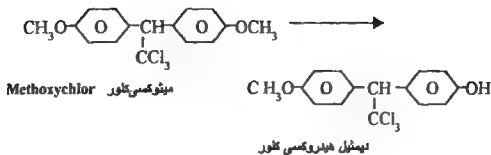
على ذرة الاكسجين ثم إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزيئي و الشكل التخطيطي التالي رقم (٥-٨) يوضح آلية تفاعل الألكلة بالسيتوكروم ب-٤٥٠.



شكل رقم (٥-٨): آلية إزالة مجموعة الألكيل بالسيتوكروم ب-٤٥٠ .

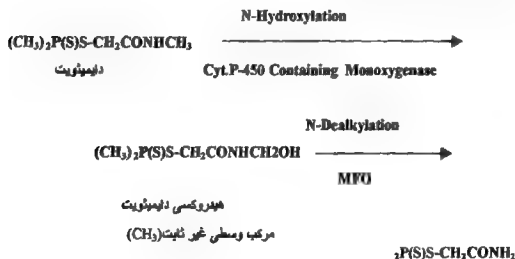
ومن أمثلة السموم البيئية التي تحدث بها عملية إزالة مجموعة الألكيل انزيميا بهدف إزالة السمية مركب : ميثيل بارانيتروفينول ومركب الفنتيون و مركب ميثوكسي كلور :

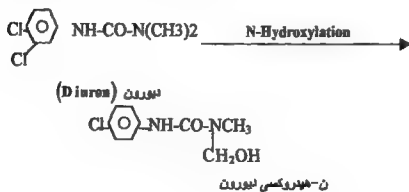
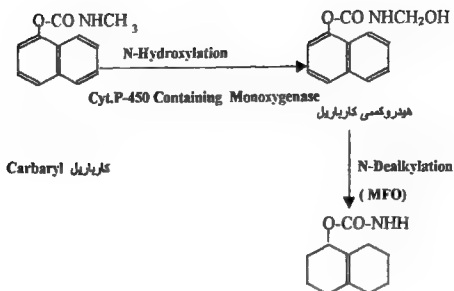




أما إزالة الألكيل من ذرة النتروجين فهي أكثر عمليات تمثيل السموم والعقاقير شيوعاً خاصة المركبات التابعة لمجموعة الكارباميت العضوية والمحتوية على مجموعتين الكيل مرتبطتين بذرة نتروجين واحدة (ن - الكيل أميد) أو نرتين، ويمكن ان تزال المجموعة الألكيلية أو الألتين :

حيث يتم ادخال ذرة هيدروجين الى زوج من الإلكترونات الحرة بذرة النتروجين، ويتم التفاعل على خطوتين حيث تحدث أولاً هيدروكسلة للألكيل (N - Alkyl Hydroxylation) الكيل هيدروكسلة وهو مركب غير ثابت وسطي ثم في الخطوة الثانية يفقد مجموعة الألكيل كاملة (N - Dealkylation) :





وكذلك الحال مع عقار الأمينوبيرين (Amino pyrine) ومبيد الكاربوفوران (Carbofuran) حيث يتحولا الى : ن-هيدروكسي أمينو بيرين و ن-هيدروكسي كاربوفوران من خلال عملية هيدروكسلة على ذرة النيتروجين وفي وجود المرافق الأنزيمي :NADPH و اللذان يتحولان بدورهما من خلال عملية آالة الأكليل من على ذرة النيتروجين (N-Dealkylation) الى أمينو أنتيبيرين (Amino antipyrine) و ديميثيل كاربوفوران على الترتيب .

تظهر الأهمية الحيوية للأنزيمات الميكروسومية (بالمثل السابق وليست سيتوكرومية) بالتدبيات لتحكمها في معدل الكاتيكول بالمخ (Catechol amine) و Serotonin والتأثير الخافق بالنوم مثل (EEG) وحرارة الجسم وخفض الذاكرة. وأهمية هذا الانزيم الحيوية أقل من مجموعة انزيمات السيبتوكروم ب - ٤٥٠ والمحتوية على المونو أكسجينيز .

أما ازالة الأكليل من على ذرة الكبريت فهو تفاعل كثير الحدوث مع جزيئات السموم والملوثات البيئية المحتوية على مجموعة الثيو ايثير نتيجة اضافة الاكسجين الى زوج الألكترونات الحرة على ذرة الكبريت كتحول مركب ٦-ميثيل ثيوبرين (6-methyl thioprine) ومبيد الميثيو كارب (ميزرول Metbio carb mesorol) الى ٦-ميركابنتوبيرين و ديميثيل ميزرول على الترتيب وذلك بملامسة مجموعة انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين .

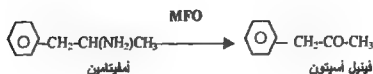
١-١-٤- الأكسدة على ذرة النتروجين (N-Oxidation) :

وهاتمم الأكسدة على ذرة النتروجين فى عدة صور :

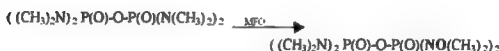
- أ- قد تتم الأكسدة على ذرة النتروجين من خلال هيدروكسلة الأمين (Amine hydroxylation ، مثل ما يحدث مع جزيئات الأنيلين (Aniline) والتراى ميثيل أستوفينون إيمين (Tri methyl aceto phenon emine) وتحولهما الى فينيل هيدروكسيل أمين (Phenyl hydroxyl amine) وتراى ميثيل أستوفينون اكسيم (Tri methyl aceto phenon oxime) وذلك بملامسة مجموعة انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين .

ب- أو قد تتم عملية الأكسدة من خلال اكسدة مجاميع الأمين (Amine Oxidation) كما يحدث فى جزيئات الأمفيتامين (Amphetamine) و بلامسة

مجموعة انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين :



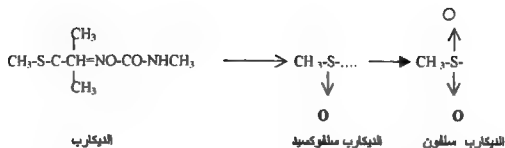
ج - أو قد تتم عملية الأكسدة على ذرة النتروجين نفسها (N - Oxidation) وبملامسة مجموعة انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين وهو ما يحدث مع جزيئات مركب الأومبا السام (Octa Methyl pyro phosphate : OMPA) :



١-٥ - أكسدة ذرة الكبريت (Sulfo Oxidation) :

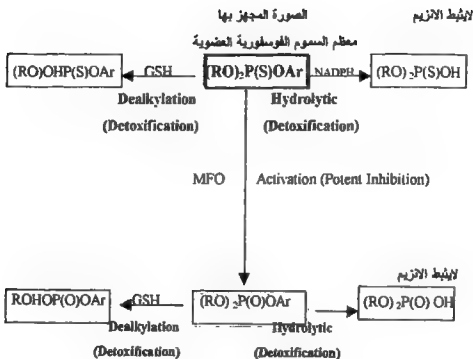
كأكسدة مجموعة الايثو الكبريتية (الثيو إثير) الى المشتق التأكسدي الأول سلفوكسيد (Sulfoxide) ثم بزيادة الأكسدة تدريجيا يتحول الى المشتق التأكسدي الثاني (Sulfone) فتزداد السمية تبعا لزيادة الأكسدة وغالبا ما يحدث هذا التفاعل لمعظم جزيئات الملوثات و السموم البيئية في كثير من الحيوانات خاصة ذوات الدم الحار و الحشرات و النباتات .

وتعزى زيادة السمية بزيادة الأكسدة من ثيو إيثر الى السلفوكسيد ثم الى السلفون وذلك لظهور شحنة موجبة جزئية متدرجة (Partial positive charge) تؤدي لمناهضة (تثبيط) المستقبل البيو كيميائي وهو الأنزيم . إلا أنه يجب الأخذ في الاعتبار ان وجود الجزيئات المشحونة يؤدي لضعف عملية التخلل والنفذية خلال الأغشية الليبيدية فتقل كمية ما يصل منها للمخ وربما يكون ذلك سبب انخفاض مستوى السمية للتثبيات .



١-١-٦- إزالة الكبريت وانقسام الأستر (Desulfuration & Ester cleavage):

تتميز مركبات الفوسفو داي ثيووات (Phosphodithioate) والفوسفوثيونات (Phosphotionate) بنشاط سام للثدييات عن طريق تفاعلات أكسدة ذرة الكبريت تدريجياً بكلاً المجموعتين السابقتين حتى الوصول للمشتق فوسفات (Phosphate) (حيث تزداد قوة مناهضة لانتزيم الأستيل كولين أستيرييز إلا أنه في نفس الوقت تقل درجة ثباته الكيميائي وتقل فترة نصف حياته (t_{0.5})، وهو ما يحدث مع جزئيات مركب المالاتيون والباراثيون شكل (٨-٦) .

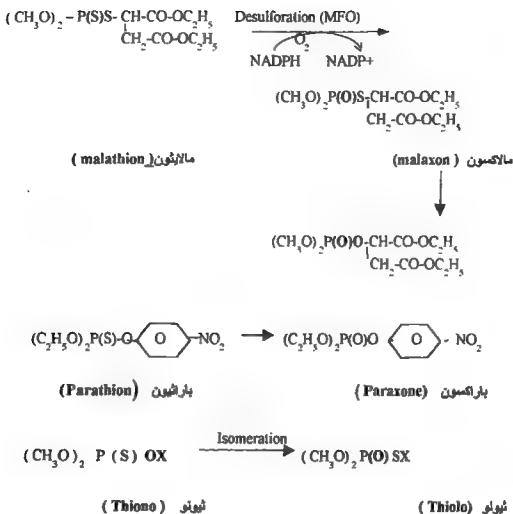


شكل رقم (٨-٦) : تمثيل جزيئ مام فوسفورى عضوى لمشتقات

أقل أو أكثر سمية

كذلك تؤدي تفاعلات أكسدة مجموعة الثيونو $(RO)_2P(S)O-R$: Thiono حيث تتحول من خلال عملية التشابه (Isomeration) الى المشابه ثيولو : $(RO)_2P(O)SR$ Thiole الأكثر سمية ومناهضة للإنزيم وفي نفس الوقت أقل ثبات من المشابه ثيونو وتعزى سميته المرتفعة لأن ذرة الأكسجين بالرابطة الزوجية بالفوسفور أكثر كهروسالبية

(More Electronegativity) عن مثيلها في وجود الكبريت وبالتالي أكثر سحبا للألكترونات عند حدوث رنين لألكترونات الرابطة الزوجية وبالتالي تصبح ذرة الفوسفور أكثر كهروإيجابية (أى أكثر اليكتروفيلية) وهو ما يستند إليه هجومها على الموقع الأتيوني للإنزيم .



شكل رقم (٨-٧) : يوضح العلاقة بين التركيب الكيميائي للممثلة

والفاعلية البيولوجية (Metabolism - Toxicity relationship)

حيث تعتمد سمية مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على ظلمرة
 الإتاحة (Availability) للجزيئي النشط في تثبيط الانزيم في أماكن حرجية أي
 يعتمد على ديناميكية العلاقة بين تفاعلات التنشيط (Activation reactions)
 والمؤدية لزيادة السمية وتفاعلات اللاتنشيط (Inactivation reactions) والمؤدية
 لنقص السمية . وآلية التمثيل هنا تأخذ عدة مسارات لآليتها في تثبيط الانزيم .

٧-١-١-أكسدة الفوسفور (Phosphor Oxidation):

حيث تتأكسد ذرة الفوسفور من خلال ملامسة المركب بانزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة الى مشتق المركب الاكسيجيني :



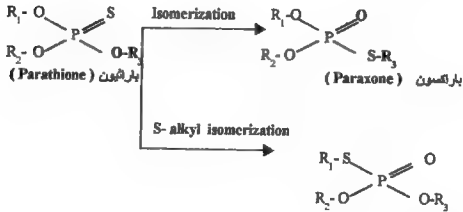
داى فينيل ميثيل فوسفين

داى فينيل ميثيل فوسفين اكسيد

Diphenyl methyl phosphin
oxide

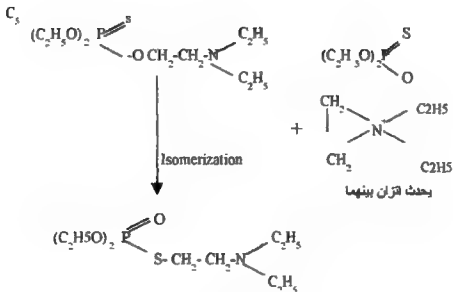
Diphenyl methyl phosphine

و قد يتم تحول المركب نتيجة عملية أكسدة حقيقية (لتعرضة لدرجات حرارة عالية نوعا ما) الى مركب مشابه له آخر ويصاحب عملية التحول للمشابه زيادة حادة فى مناهضة الانزيم (Anticholinestrase) حيث يحدث التشابه بطريقتين :



كب -اكيل بارثيون (S-alkyl - Parathion)

أما مركب الأميتون (Amiton) فيحدث له التشابه نتيجة التعرض لعوامل مؤكسدة ضعيفة أو حرارة و بمجرد ان ينتج المشابهة و ما أن يسترن الناتج حتى تتحد كمية كبيرة من ايون الأمونيوم الحلقى مع المشابه :

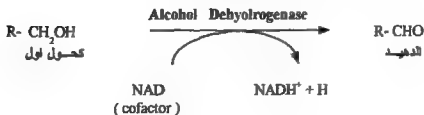


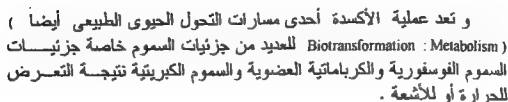
٨-١-١- أكسدة غير ميكروسومية (Non - microsomal Oxidation) :

هناك العديد من الانزيمات الهامة والمؤكسدة لجزيئات الملوثات والسموم البيئية والمتواجدة بالميتوكوندريا (غير انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة) ، ومن أمثلتها :

أ- انزيم كحول ديهيدروجينيز (Alcohol Dehydrogenase) :

وهي انزيمات تحفز تحويل الكحولات الأولية لألدهيدات و تحويل الكحولات الثانوية لكيتونات، خاصة وإن بعض الكحولات لها تأثير مخدر (Narcotic effect) وهنا فميلها للألدهيدات أو للكيتونات المقابلة ربما يخفض من درجة سميتها (وطالما أن الألدهيدات أيضا سامة لنشاطها الكيميائي في الظروف الفسيولوجية حيث أنها تكون قواعد بسهولة) (Schiff's base مع مجاميع الأمينات الأولية .



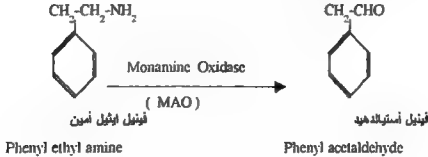


حيث تؤكد السموم البيئية والملوثات و الموجوده بصورة أدهيدات الأليفاتية وأروماتية بطريقة مماثلة وتنفرد منها الأحماض المقابلة و التي أما تصبغ حرة أو ترتبط بالتفاعلات الثانوية (تفاعلات التمثيل من النوع II) ولكن في الغالب ما تكون الأحماض الناتجة أقل سمية كثيرا من الأدهيدات الناتجة عنها .



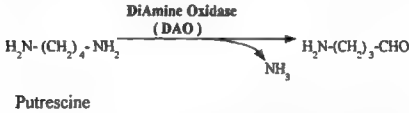
ج- أنزيمات أكسدة الأمين الحامضية (Monamine Oxidase) :

وهي أنزيمات فلافو بروتينية توجد في ميتوكوندريا الكبد أو الكلى أو المخ وتوجد بالصفائح الدموية والطبقة المخاطية بالمعى :



د- أنزيمات أكسدة الأمين الحامضية (Diamine Oxidase DAO) :

وتوجد هذه الانزيمات مع المكونات المنفصلة من الكبد والمعى والكلى والمشيمة :



٢-١- تفاعلات الاختزال (Reduction Reactions) :

تحدث تفاعلات الاختزال ولكن بدرجة اقل شيوعا من تفاعلات الأكسدة السابقة لمجاميع النيترو والكربونيل خاصة للألكينات والسلفوكسيدات بالملوثات البيئية و السموم خاصة مييدات الآفات .

وتوجد هذه الانزيمات بالأجزاء الميكروسومية حيث تستخدم $\text{NADPH+H}^+ \rightarrow \text{NADH}_2^+$ والاكسجين وأول اكسيد الكربون اللازم للسيتوكروم ب - ٤٥٠ بكبد وكلى الثدييات .

وتنقسم تفاعلات الاختزال الى مجموعتين رئيسيتين :

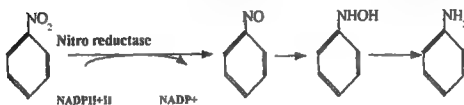
١-٢-١- تفاعلات اختزال أنزيمية (Enzymatic Reductive Reactions) :

حيث تتنوع تفاعلات الاختزال الأنزيمية وذلك تبعا لأختلاف المجموعة الدالة بجزيئى الملوث المختزل وهو يعزى اليه بدوره أختلاف نوعية الانزيم الداخلى فى التفاعل، فقد تكون المجموعة المختزلة نيترو أروماتية أو مجموعة

هيدروكسيل كحولية أو مجموعة الدهيد أو كيتون أو داي سلفيد أو سلفوكسيدات أو سلفونيل.....

١-١-٢-١- اختزال مجموعة النيترو الأروماتية (Aromatic Nitro Reduction):

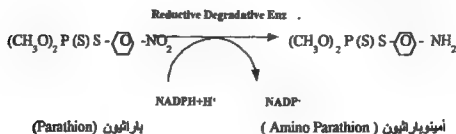
تتم عملية اختزال المركبات المحتوية على مجموعة النيترو الحساسة للاختزال بالبكتريا وانظمة الاختزال بالثدييات على خطوات ، حيث تختزل لمجموعة نيتروز أمين (nitrose amine) ثم لهيدروكسيل أمين المقابل :



نيتروبنزين (Nitrobenzene)	فينيل نيتروأمين (Ph. Nitro amine)	فينيل هيدروكسيل أمين (Ph. Hydroxyl amine)	فينيل أمين (Ph. Aniline)
------------------------------	--------------------------------------	--	-----------------------------

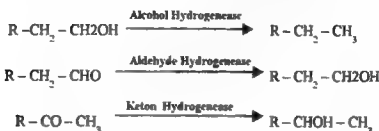
ولهذه المجموعة من الإنزيمات أهميتها البالغة في التخلص من السمية ، فعند تعرض الحيوانات المجترية (Ruminant Animals) لمركب الباراثيون مع الغذاء ، تم اخراج ١٥-٣٠% من متبقياته في صورة أمينوباراثيون المختزل والاكل سمية من المركب الأصلي ، ١% في صورة أمينو باركسون .

كذلك تكون الخمائر في التربة (Yeast) مسؤولة عن تحول مركب (PCNB) الى بنتاكلورواثيلين :



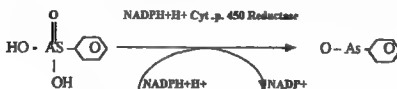
٢-١-٢-١ - اختزال الكحولات والألدهيدات والكيئونات & Alcohol, Aldehyde & Ketone Reduction)

حيث تقوم مجموعة أنزيمات بأنسجة الثدييات باختزال جزيئات السموم الكحولية أو الألدهيدية أو الكيئونية الأليفاتية إلى الكان وكحولات أولى وكحولات ثانية على الترتيب :



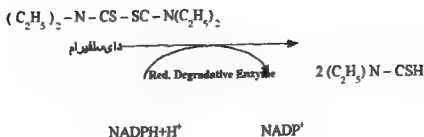
٣-١-٢-١ - اختزال مركبات الزرنيخ الخماسية لثلاثية (Reduction of Arsenic pentavalent)

حيث تختزل جزيئات مركبات الزرنيخ الخماسية التكافؤ إلى مركبات زرنيخية ثلاثية التكافؤ الأكثر في معدل زوبانها في الماء وبالتالي أكثر سمية عن المركبات الأصلية (خماسية التكافؤ) ويتم ذلك في وجود أنزيمات السيتوكروم :



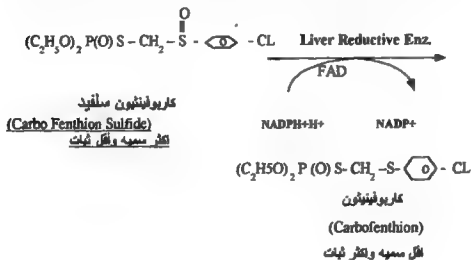
٤-١-٢-١ - اختزال الداي سلفيد (Disulfide Reduction) :

حيث يختزل جزيئات الملوثات و السموم البيئية كما في مركب الداي سلفيد السام (داي سلفيرام) إلى السلفيد الأقل سمية :



٥-١-٢-١ - اختزال السلفوكسيدات والسلفونيل (Sulfoxid & Sulfonil Reduction)

حيث تقوم انزيمات مختزلة بالكبد باختزال السلفوكسيدات والسلفونيل في العديد من الملوثات البيئية و المسموم الى ثيو اثير تحت ظروف لا هوائية :



٦-١-٢-١ - اختزال مركبات الآزو (Azo Compound Reduction) :

حيث تختزل مركبات الآزو الى جزيئين من الامين المقابل



١-٢-١-٧- اختزال الرابطة الزوجية (Double Bond Reduction) :

حيث تختزل جزيئات الملوثات الأروماتية بالكائنات الحية المعدية ثم يتم تشبييع الرابطة الزوجية بعد ذلك كما في حمض السيناميكي (Cinnamic Acid):



١-٢-١-٨- اختزال المركبات الهالوجينية بإزالة الهالوجين (Reductive Dehalogenation) :

حيث تتم عملية الاختزال في العديد من السموم البيئية و الملوثات خاصة المبيدات باستبدال ذرة الهالوجين بإيدروجين وهو ما يحدث مع مبيقات مركب ددت (DDT_Pesticide) وتحوله الى المماكن ددا (DDE) وتثبط هذه العملية بأول أكسيد الكربون وتنبه بالمرافق ($\text{NADPH} + \text{H}^+$) ويزداد نشاط هذه الأنزيمات تحت الظروف اللاهوائية أى يزداد في وجود السيبتوكروم ب-٤٥٠ (و الذى يثبط بالميساماكس (Sesamax) ولكن لا يثبط عملية نزع الكلور .

ويلاحظ أن بعض الكائنات الحية الدقيقة بالتربة قادرة على تكسير العديد من السموم الكلورونية العضوية بهذه الطريقة مثل بكتريا *Aerobator erogenes* والتي تحول مركب ددت الى ددد (DDD) كذلك تحوله الى داي كلورو بنزو فينون (DBP) ، كما تقوم بتحويل مركب اللندين الى ٧ بنتا كلور سيكلو هكسان خاصة بالتربة الرطبة بواسطة بكتريا *Colstridium sporogenes* وبكتريا *Bacillus Coli* والاخيرة تؤدي لظهور اثار من البنزين والمونو كلوربنزين مع ٧ بنتا كلور سيكلو هكسان والذي يتحول في التربة الغدقة (Submerged) الى ثانى اكسيد الكربون .

١-٢-١-٩- هيدراتة الإيبوكسيدات (Epoxide Hydration) :

حيث يعمل مجموعة الأيبوكسيد في جزيئات السموم البيئية بانزيم ايبوكسيد هيدريز (Epoxide hydraze) الى داي هيدرو ديول (dihydrodiol) ومن هنا يتضح الارتباط القوي بين هذا الانزيم وانزيم السيبتوكروم ب-٤٥٠ الهادم لسمية الأيبوكسيدات .

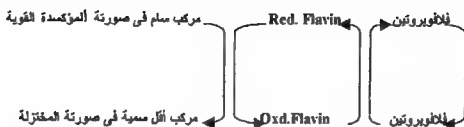
ويوجد هذا الانزيم بالشبكة الاندوبلازمية للأنسجة (عدا الدم) ويوجد منه اكثر من انزيم ولكن يصعب التأكد لعدم التخصص حيث يعمل أى منهم على العديد من الايوكسيدات كمواد تفاعل أساسية فيتحول الالدرين (Aldrin Endo-Exo) الى الدرين ايبوكسيد (ديلدرين: Dildrin) بواسطة انزيم السيتو كروم ب-٤٥٠ ثم يتحول الاخير الى ديلدرين داى هيدرز ديول بواسطة انزيم ايبوكسيد هيدريز

١-٢-٢- تفاعلات الاختزال اللاانزيمية (Non-Enzymatic Reduction):

حيث يتداخل التفاعل الكيميائى الحيوى المحتمل بيولوجيا والمركبات المشبعة التى يتضمنها التفاعل الكيميائى وتشمل فيتامين ب١٢ والمرافق الأنزيمى (Coenzyme : II)

والتفاعل الحقيقى هنا هو هيدروكسى كوانزيم (II) والذى يختزل مركب دنت كىا الى الماكن ددا (DDE) .

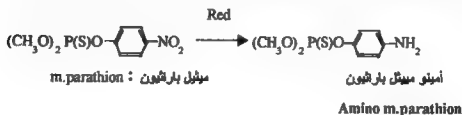
وقد يشمل التفاعل الكيميائى الحيوى بروتينات حديدية ميثيموجلوبين (Methemoglobin) و ميتا ميوجلوبين (m-Myoglobin) والبيراكسيدات (Peroxides) والتى يمكنها اختزال مجموعة النيترو الأروماتية بإضافة النيكوتين أميد داى نيوكليوتيد (NADP+H/NADH) أو العامل المساعد فلافين أدنين داى نيوكليوتيد (FAD,FMN) أو الريبوفلافين (ب١) تحت الظروف اللاهوائية للهيموبروتين . والفلافين أدنين داى نيوكليوتيد (FAD) والفلافين أدنين مونونيوكليوتيد (FMN) يعمل كمجموعات مقترنة (Prosthetic group) ترتبط ببروتين الانزيم ارتباطا وثيقا عن طريق وحدة حمض الفوسفوريك وتقوم بعملها فى تفاعلات الأكسدة والاختزال عن طريق ذرتى النيتروجين بوحدة اللوكازين والتى تستقبل أو تعطى ذرتى هيدروجين على خطوتين تشمل استقبال أو اعطاء الكترون واحد (أما فى حالة NAD فإن ذرة كربون النيكوتين أميد (نيامين أميد) تستقبل أو تعطى ذرة الهيدروجين وتجذب إليها ذرة هيدروجين أخرى ، شكل رقم (٨-٨) .



شكل رقم (٨-٨) : آلية عمل الفلافين أميد داي نيوكليوتيد (FAD).

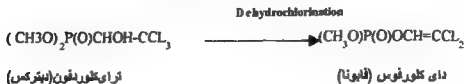
ويمكن لمادة صوديوم داي ثيونيت (Sod-dithionite) كمادة اختزال قوية أن تعمل كمعطي (Doner) لزوج من الألكترونات لإختزال مجموعة النيترو والأزو والهالوجينات.

ويعد مسار للاختزال كذلك مسار تحول الطبيعي درس جيدا مع العديد من جزيئات السموم البيئية كما في مركب الميثيل باراثيون حيث يختزل ويحول لأمينوميثيل باراثيون الأكل سمية للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار.



كذلك يمكن وأن تحدث عمليات الاختزال في صورة نزع جزيئي كلوريد الهيدروجين وهو ما يسمى بعملية الديهيدروكلورة (Dhydrochlorination) حيث ينتج عنها مركب وسطي غير ثابت ما يلبث أن تحدث له إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزيئي (Rearrangement) وينتج مركب

الداءى كلوروفوس (Dichlorophos : أو الفابونا Vapona : د د ف ب DDVP) وهو أكثر سمية كمبيد للبيض (Ovicides) و فى نفس الوقت أكثر تطايرا .



١-٢- تفاعلات التحلل المائى (Hydrolysis) :

تشارك العديد من السموم البيئية من حيث تركيبها الكيمائى فى وجود رابطة أستر كما بالاسترات والأميدات والفوسفات وهى حساسة لعمليات التحلل المائى (تفاعلات من الدرجة الأولى غير منتجة للطاقة) وبملازمة العديد من أنزيمات التحلل المائى الموجودة بخلايا أنسجة الجسم (كالكبد والبلازما والطبقة المخاطية بالأمعاء والكلى والعضلات والأنسجة العصبية والميكروسومات حيث ٧% من البروتينات الميكروسومية Microsomal proteins) .

فهى أسترات مرتبطة بالأغشية والتسى تحلل المجاميع الكحولية أو الكربوكسيلية أو الأمينية لتقويم وأشتقاق جزيئات السموم لتدخل بعد ذلك فى العديد من تفاعلات الاقتران Conjugation reactions (التمثيل من النوع II) أو تزال من الجسم (Elimination).

وعموما فهى أنزيمات لا تتوسطها أنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) أو أنزيمات الاقتران.

وغالبا ما تبته هذه الأنزيمات بالكاتيونات ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم (Ca^{2+}) وكذلك أس تركيز أيون الهيدروجين (pH).

وتتقسم هذه المجموعة من الانزيمات الى :

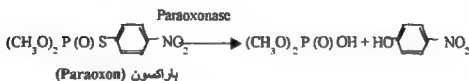
١-٢-١- أستيزات من النوع أ: (A-type Esterases) :

وهى مجموعة من الانزيمات توجد فى بلازما الدم والأنسجة وتقوم بهدم (degradation) جزيئات السموم والملوثات البيئية الهيدروكربونية العضوية الكلورينية وكذلك السموم الفوسفورية العضوية كمادة تفاعل لها (Substrate) فترتبط بالموقع الاستراتى بالانزيم وتزيلها خارج الجسم مثل غازات الاعصاب (Nerve gases) كالسارين (Sarine) والتوبان (Taban) ومركب (DFP) فى حين أن جزيئات مجموعة السموم الفوسفوثيونية

العضوية (Phosphothiono) تهزم بانظمة التحليل المائي المستقلة (NADPH
- GSH).

ويعد تحلل البارانيتروفينيل أسيتات أسرع من البيوتترات والاسترات
الأروماتية والسلاسل القصيرة .

وهذه الانزيمات لا تثبط بمركب الباراكسون (Paraxon) بل تقوم هذه
الانزيمات بتحليله الى داي ميثيل فوسفوريك وبارانيترو فينول وتنشط هذه
المجموعة من الانزيمات في وجود أيونات الكالسيوم (Ca^{2+}).



٢-٢-١- أستيرات من النوع: ب (B-type Esterases) :

وهي انزيمات حساسة وسريعة التثبيط بجزيئات السموم الفوسفورية
العضوية والكرباماتية العضوية.

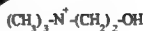
و تحلل البارانيتروفينيل بيوتترات أسرع من البارانيتروفينيل أسيتات.
وتثبط بالباراكسون بتركيز 10^{-10} - 10^{-6} ملليمول بينما تنشط هذه المجموعة
من الانزيمات في وجود أيونات الماغنسيوم (Mg^{2+}).

ومن أمثلتها انزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterase)
والموجود بكرات الدم الحمراء والبلازما والأنسجة العصبية ويقوم بتحليل
مادة الأسيتيل كولين (مادة تقايله الأساسية: Substrate) كما يقوم بتحليل
مادة البيوتريل كولين :

B-type Esterase



Acetyl Cholinesterase



أستيل كولين

أما أنزيم الكولين أستيريذ الكاذب (الغير متخصص - البلازمي : Pseudo cholinesterase) فمادة تفاعلة هي البيوتيل كولين والبزويل كولين .

١-٢-٢-١- أنزيم الكربوكسى أستيريذ (Carboxy esterase) :

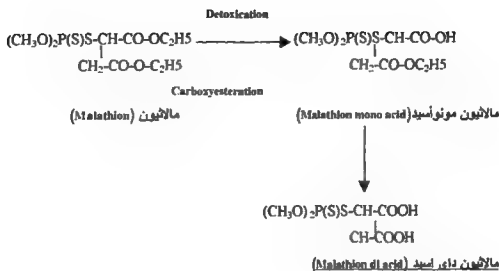
يقوم بتحليل وهدم رابطة الكربوكسيل بالعديد من جزيئات السموم البيئية والموجودة في الصورة الأسترية وذلك عند رابطة الأستر .

و يؤدي وجودها ببعض الاجسام وتركيزات عالية (خاصة في سلالتها المقاومة) الى ظهور صفة المقاومة (Resistance) لمثل هذه السموم ، حيث يتم التفاعل سريعا في الانسان والحيوانات ذوات الدم الحار (Warm blooded) كذلك لوحظ أن بعض الكائنات الحية الدقيقة يمكنها كسر رابطة الأستر والأميد.

ولهذا يعزى لوجودها بالجسم صفة الاختيارية (Selectivity) بين سلالات الكائنات الحساسة ذات تركيزه المنخفض أو المتاحة ذات تركيزه المرتفع. فعلى سبيل المثال لا الحصر يقوم هذا الانزيم بكسر رابطة الكربوكسيل بمركب المالاثيون (Malathion) على مرحلتين من خلال تفاعل تحليل مائي :

المرحلة الاولى: حيث يتحول المالاثيون مونواسيد (Molathion monoacid) وذلك بكسر رابطة الكربوكسيل الأولى.

المرحلة الثانية: حيث يتحول المالاثيون مونواسيد الى ملاثيون داي أسيد (Melathion diacid) وذلك بكسر رابطة الكربوكسيل الثانية.



وكلا الحامضين الناتجين عن عمليتي الكسر نواتج حامضية ذات قطبية عالية وفي نفس الوقت أقل سمية عن المالاثيون وذلك لطبيعتها الأنيونية فشحته الجزيئي تمنع تفاعله مع الموقع الأنيوني بسطح أنزيم الأستيل كولين كما أن ارتفاع قطبيتهما يسهل خروجها وإزالتها من الجسم أو الدخول في التفاعلات الثانوية (التمثيل من النوع II) فتتفكك بأحدى نواتج التمثيل الحيوية بالجسم وتطرح خارجة بالبول أو البراز وهو ما يفسر انخفاض سمية المالاثيون للحيوانات الراقية.

كذلك يتحلل مركب ٢، ٤-د (أستر أروماتي: 2,4-D) بأنزيم الكريوكمسي استيريز في حين أن هذا الانزيم متخصص أكثر من حيث سرعة التمثيل للأسترات الأليفاتية :



وهذا تعتبر المواد المثبطة لأنزيم الكربوكسى استيريز (الهادم لجزيئات السموم الكربوكسيلية المحتوية على رابطة أستر) مواد منشطة السمية (Synergism) فى الملاتات التى تظهر مقاومة للتركيزات العالية من هذه السموم .

لهذا فعلمية تنشيط مركب المالاتيون بتحويله للمشتق الاكسيجيني : مالاكسون توقف عملية هدم المركب لهذا الانزيم (توقف عملية رابطة الكربوكسيل) أى تعيد دورها كعامل آخر لتنشيط المركب حيث يتحول المالاتيون من مادة تفاعل اساسية لأنزيم الكربوكسى استيريز الى المالاكسون المثبط للانزيم .

كذلك لوحظ أن أنزيم الكربوكسى استيريز (الكربوكسيليز) تثبط ايضا بمركب الكلوروثيون (Chlorothion) و الديازينون (Diazinon) الأزينفوس ميثيل (Azinphos Methyl) و سيمتوكس (Systox) و الفوسدرين (Phosdrin) وكذلك مركب EPN حيث وجد أن مشابهاتها الثيولية (Thiolo) أكثر تنشيطا وسرعة عن مشابهاتها الثيونية (Thiono) .

١-٢-٢-٢-٢-٢ أنزيم الفوسفاتيز (Phosphatase)

وتقوم هذه الانزيمات بعملية تحليل مائى لجزيئات السموم والملوثات البيئية فتودى لفقد سميتها عن طريق الاتهيار (Degradation) .

والتحليل المائى بانزيم الفوسفاتيز هو أكثر الطرق شيوعا فهو اغلب طريق يلاحظ للتحويل الانزيمى لجزيئات السموم الفوسفورية العضوية ، فهو المسار التمثيلى الرئيسى الذى يقود لتقص كامل فى درجة سميتها للكائنات الحية خاصة بالحيوانات ذوات الدم الحار (Warm blooded) حيث تتحلل وتتدهار (Deterioration) نواتج التحلل المائى سريعا ويتكون داي الكيل فوسفات .

ولأنزيمات الفوسفاتيز نوعين :

١-٢-٢-٢-٢-٢ الفوسفاتيز المزيل لمجموعة الميثيل (Demethylating Phosphatase) :

حيث تكون نتيجة عملية التحليل المائى الانزيمى إزالة مجموعة الميثيل ويحل محلها ذرة هيدروجين . ولهذا التفاعل أهميته فى إزالة السمية لعدد من جزيئات السموم و إظهار صفة الاختيارية من حيث تأثيرها السام على الاقنات والثدييات ، ولكن فى نفس الوقت فإن هذا الكسر يكون نادر الحدوث أو فى المراحل الاخيرة من عمليات التمثيل بعد هدم الجزيئى عن طريق الرابطة الخاصة بالمجموعة التاركة (Bond of Leaving group: P-X) .

ويحمل ناتج التفاعل لعملية التحليل المائي بالانزيم شحنة سالبة تيسر له الارتباط بأى كاتيون بالجسم وفى صورة قابلة للذوبان فى الماء وهو ما يسهل بدوره إفرازه خارج الجسم :

Demethylating phosphatase



ويلاحظ ان سرعة ازالة السمية تكون بالمركبات المحتوية على مجموعة ميثيل أكبر من مجموعة الايثيل أكبر من مجموعة البروبيل ،حيث تكون الرابطة اسهل وأكثر استعدادا للكسر .

وهذا النوع من الانزيمات ذو موافته (Affinity) عاليه تجاه الفوسفات الحقيقه (Oxons) أكثر من الثيونوفوسفات (Thiono phosphate) فكفاءتها اعلى فى تحليل الفوسفات الحقيقه . وهذه العمليه تلاقى انتشارا كبيرا فى الحدوث فى الحيوانات ذات الدم الحار وكذلك الحشرات بينما تكون أقل عادة فى النباتات .



وهنا تكون نتيجة عملية التحليل المائي الانزيمى ازالة المجموعه التاركة (Leaving group) أثناء فسفرة (تثبيط) انزيم الاستيل كولين اسثيريز (Acetyl Choline Esterase : A Ch E) ، وهذا النوع من الانزيمات هو الاكثر شيوعا بأجسام الكائنات الحيه .

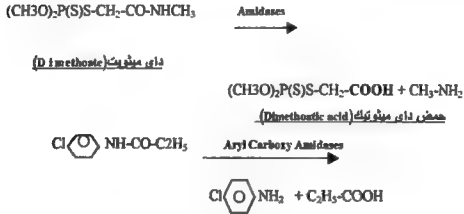


حيث يحتوى جزيئى أى مركب فوسفورى عضوى على نوعين من المجاميع التى ترتبط بذرة الفوسفور ، فالمجموعه المنفصله هنا (X) ذات كهروسالبية عاليه وذلك لكونها رابطة أنهيدريد غير ثابتة نسبيا مع ذرة الفوسفور ، حيث تدخل جزيئات السموم (داي الكوكسى فوسفات الناتجة فى تحولات أخرى من التمثيل من النوع الثانى : Metabolism phase II).

ويلاحظ ان جزيئات داي ميثيل فوسفات تدخل هذا التفاعل و تتحلل أسرع كثيرا عن جزيئات داي ايثيل فوسفات .

١-٢-٣- أنزيمات الأميداز (Amidases) :

وهي مجموعة من الأنزيمات تقوم بتمثيل السموم الأميدية (Amides) والسموم الكارباميد (Carbamides) والسموم الإيثيرية و الثيوليثيريه (Ethers & Thioethers) حيث تقوم بكسر رابطة الاميد أو الإيثر أو الثيوايثر من خلال عملية تحلل مائي انزيمي يلامسها وتتكون نواتج غير سامه ذات طبيعه انيونيه (حامضيه) تتمتع بدرجة قطبيه عاليه تسهل عليها الدخول في مجموعه تفاعلات التمثيل من النوع الثاني (تفاعلات الاقتران حيث تقترن بنواتج حيويه بالجسم) ثم تطرح خارج الجسم .



ويلاحظ أن لمجاميع الالكول (R-) بجزيئات السموم والملوثات البيئية أهميتها من حيث التأثيرات الاليكترونيه بالأميدات الأوليه والثانيه والثاليثيه ويعزى ذلك الى التأثير المصاحب للألكترونات (Electron withdrawing effect) والذي يسبب ضعف الرابطة الأمينيه وجعلها أكثر حساسيه للتحلل بالانزيم . ومن جهة أخرى فتأثير هذه المجاميع وظيفي أكثر وذلك لتدربتها على الدخول في التفاعلات الثانيه (تفاعلات التمثيل من النوع الثاني) .

١-٢-٤- أنزيمات الهيدروكسلة وآزالة الاكسيل المعلقة على ذرة النيتروجين (N-Hydroxylation- N- Dealkylation) :

وهي مجموعه من الانزيمات تقوم بتحليل المركبات المحتوية على مجاميع الكيل معلقة على ذرة النيتروجين ، حيث تبدأ بهيدروكسالتها ثم آزالتها وتحويلها لصورة أكثر قطبيه تطرح خارج الجسم مع البول أو ترتبط من خلال التفاعلات الثانوية (تفاعلات التمثيل من النوع الثاني) .

ومثال ذلك تحول مركب الكارباريل (Carbaryl) وهو مييد كرباماتى حشرى (Insecticide) الى مركب هيدروكسى كارباريل (Hydroxy Carbaryl) ثم بدوره الى ديميثيل أمينو كارباريل (De methyl amino carbaryl) .

١-٢-٥- الأنزيمات المختزلة (Reductases) :

وهي مجموعه من الأنزيمات تختزل مجموعة النيترو (NO_2) الى مجموعة أمين (NH_2) كما يحدث فى مركب الباراثيون والثوميسيون الاقل سميه والأكثر قطبيه مما يتسنى معه للجسم طرحها للخارج ومثال ذلك ما يحدث مع مركب الباراثيون (Parathion) وتحوله لمركب أمينو باراثيون (Amino Parathion) وكذلك تحول السوميثيون (Sumithion) الى أمينو سوميثيون (Amino Sumithion) :



١-٢-٦- أنزيم ايبوكسيد هيدريز (Epoxide hydrase) :

ويلاصق هذا الانزيم عملية تمثيل (تحليل مائى) للايوكسيدات (Epoxides) الى الكحولات المقابلة (داى هيدرو ديول : Dihydrodiol) . وأمكن تتبع نشاطه فى الاتدوبلازم الشبكي لعدد كبير من أعضاء الجسم وليس بمكونات الدم وهو يساعد بقوة انزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ فى عمله فى الاتدوبلازم الشبكي وربما يكون هذا هام نسبيا للقاعده بأن أنزيم ايبوكسيد هيدراتيز فى أنهيال الايبوكسيدات الأروماتيه و الالفاتيه (Deloxifying) .

ولطالما ان الایبوكسيدات الأروماتيه غير ثابتة فإن كميات كبيره منها تتحلل انزيميا بهذا الانزيم وبسهولة الى الكحولات المقابله فيتحول على سبيل المثال مركب آريل ایپوكسيد (Aryl oxide) الى ترانس -داى هيدرو ديول (trans-Dihydro diol). وهناك بعض الايضاحات تشير لوجود أكثر من انزيم ایپوكسيد هيدراتيز خاصه ما إذا كان هذا الانزيم واسع التخصص (Broad spectrum).

الفصل الثانى

التفاعلات الثانويه

تفاعلات التمثيل من النوع الثانى

تشمل التفاعلات الثانوية Secondary Reactions (تفاعلات التمثيل من النوع الثاني: Metabolism Phase II) تفاعلات الارتباط (الأقتران: Conjugation) البيوكيميائي لجزيئ الملوث البيئي أو السم (عقب تعرضه للتفاعلات الأولى والمؤدية لتقويم أو استئصال جزيئ المركب السام) بواسطة إحدى المكونات الطبيعية الحيوية الداخلية المنشأ الموجوده بخلايا الجسم كالكربروهيدرات والبروتينات والدهون .

ويعتمد تفاعل الاقتران على وجود الطاقة ولهذا تقسم تفاعلات الاقتران بناء على مواد الارتباط النشطة والمستخدمه فى عملية التخليق الحيوى الى :

* مادة ارتباط نشطة + مادة تفاعل ← نواتج ارتباط

(Active conjugate) (Sub-strate) (Conjugative products)

* مادة ارتباط نشطة + حمض أمينى ← نواتج تفاعل

(Active conjugate) + (Amino acid) (Products)

٢-١- الاقتران (الارتباط) الجليكورونيدى (Glucuronide conjugation) :

وهو أكثر تفاعلات الارتباط (الاقتران) شيوعا فى الجسم ويلامس هذا التفاعل انزيم يوريدىن داي فوسفات جليكورونيل ترانسفيراز (Uridine Di Phosphate : UDPG-Transferase) حيث يرافق الانزيم المرافق الانزيمى يوريدىن داي فوسفات جليكورونيك (Uridine Di Phosphate : UDPGA)

ويوجد هذا الانزيم فى الاندوبلازم الشبكي بخلايا أنسجة الكبد بصفه خاصه وأنسجة الكلى و الامعاء و المخ و الطحال و الجلد بصفه عامه ، كما ان له أكثر من صوره فى الشبكه الاندوبلازميه بخلايا الكبد .

ويعد تكوين بيتا- جليكورونيك عمليه هامه فى التخليق بكل الكائنات الحيه ما عدا القطط والكلاب ، لذا ففى الثدييات يحتاج الى مركب يوريدىن داي فوسفات جليكورونيك (UDPGA) ومركب بيتا -جليكورونيك بينما فى الحشرات تحتاج لمركب بيتا-جليكوزيد (B-Glucoside).

وتوجد بجزئيات المركبات السامه مجاميع كيميائيه قادره على الدخول فى تفاعلات الاقتران مع حمض الجليكورونيك ،جدول رقم (٨-٣) .

وخلال التفاعلات المنظمة لعملية الاقتران لهذه المجاميع الكيميائية والوظيفية فإن ذرة الكربون رقم (١) في جزيئ حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك تنشط للهجوم النيوكليوفيللى (المحب للنواه) بواسطة الاكسجين و الكبريت أو مجاميع النيتروجين على مادة التفاعل بواسطة يوريدين داي فوسفات (UDP) وتترك المجموعه التاركة .

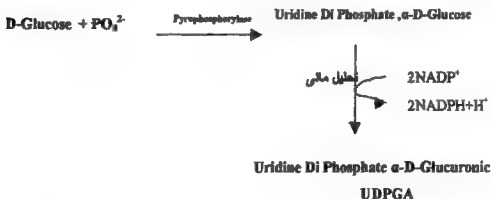
ففى حالة الارتباط لحمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك فإن الرابطه بين ذرة الكربون رقم (١) لحمض الجليكورونيك ومجموعة الفوسفات باليوريدين داي فوسفات تكون فى الوضع ألفا .

وخلال التفاعل مع ماده التفاعل فهناك انقلاب (Inversion) للتركيبه تعود الى مشتقات جليكورونيد والتى لها الصوره بيتا ،وعليه يحدث الاقتران على مرحلتين :

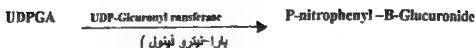
الاولى : مرحلة تكوين مركب وسطى نشط وهو يوريدين داي فوسفات

جلوكوز (Uridine Di Phosphate Glucose : UDPG) .

الثانيه : مرحلة تكوين مركب حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك (Uridine Di Phosphate α-D-Glucuronic acid : UDPGA) كما تمثله المعادلات التاليه :



ويرتبط بعد ذلك الحمض خلال ثلاث خطوات بوسط نشط مع الاجليكون (Aglycons) :



جدول رقم (٨-٣) : مواد التفاعل المختلفة والنواتج المتكونة :

مادة التفاعل	الناتج المتكون
الكحوليات الأليفاتية والأروماتية	مشتقات الجليكورونيك و الكحول
الأحماض الكربوكسيلية	مشتقات الجليكورونيد والحمض : حيث يتكون استر الجليكورونيد لتحرك مجموعة الكربوكسيل مباشرة للحلقة أو المنفصلة من الحلقة بواسطة مجموعة ميثيلين
المسكهدريل	المركبات الأروماتية (ثيوليفول) أو الأليفاتية المحتوية على مجاميع مسكهدريل
الأمينات (الأولية والثانوية)	الأمينات الأليفاتية والأروماتية

ويتم إخراج مشتقات المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية والمتكونة وذلك عن طريق البول أو الصفراء وخروج الجليكوجين في البول أو الصفراء يعتمد على الوزن الجزيئي والقطبية للمقترن وهذه المركبات ذات وزن جزيئي كبير (أكبر من ٣٠٠ Mio) ودرجة ذوبانيه أقل في الماء وعادة ما تخرج في الصفراء .

أما الأتريم الملامس لتحول بيتا- جليكورونيد الى حمض جليكورونيك فاهميته الفسيولوجيه غير واضحة حيث أفترض ان الاتريم دوظيفيه لتنظيم فعل الهرمونات وذلك بانفراد الصورة النشطة للهرمونات من مشتقاتها الجليكورونيكه الغير نشطة .

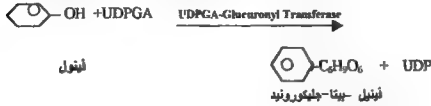
فعلى سبيل المثال ترال سمية الميثايد السام من خلال تحوله لثيوسيانات تطرح في البول .

٢-١-١-١- الأقتران الجليكورونيدى بذرة الأوكسيجين (O-Glucuronide):

حيث يتم الأقتران هنا على ذرة الأوكسيجين ولهذا الأقتران عدة أنماط وهى :

٢-١-١-١-٢- نمط إيثيرى :

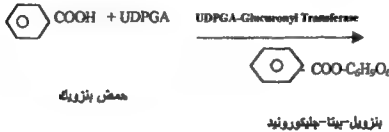
ويحدث مع الكحولات الاحادية والثانية و الثالثة والفينولات :



كذلك الحال مع مركب الساليسيلات (Salicylate) حيث يتكون سالىسيل-بيتا-جليكورونيد

٢-١-١-٢- نمط أسترى :

حيث يحدث مع طرف حمض كربوكسيلي كما فى حالة حمض البنزويك :



٢-١-١-٢- نمط هيدروكسيل أمين :

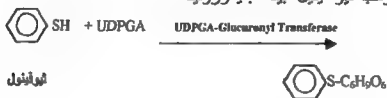
حيث تحدث عملية هيدروكسلة لجزيئ من مركب : ن-هيدروكسى-٢-اسيتيل أمينو فلورين بواسطة نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO) ثم يرتبط مع حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك (UDPGA) ويتكون ن-هيدروكسى-٢-اسيتيل أمينو فلورونيل

٢-١-١-٤- نمط سلفوناميد :

حيث يتفاعل مركب السلفاثيازول مع حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك ويملامسة الانزيم السابق (يوريدين داي فوسفات جليكورونيل ترانس فيريزفتكون سلفاثيازول -بيتا- جليكورونيد

٢-١-١-٥- نمط كب-جليكورونيد :

حيث يرتبط الحمض مع مركب الثيوفينول وفي وجود الانزيم السابق ويتكون مركب ثيو فينيل-بيتا-جليكورونيد :



٢-١-١-٦- نمط كاربaryl :

وهنا يلاحظ وجود مساران هما :

الأول : حيث يتحد مركب الكاربaryl (Carbaryl) مع جزيئ ماء

ويتكون مركب ١ -نافثول ويملامسة الانزيم يتحول الى

جليكونافثول

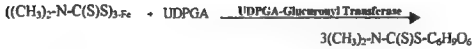
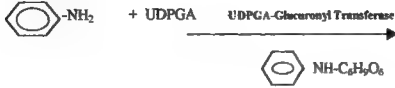
الثاني :يتحول المركب في وجود الاكسجين الى مركب ٤:-

هيدروكسي كاربaryl (4-Hydroxy carbaryl) ويملامسته

للانزيم يتحول الى ٤-هيدروكسي كاربaryl جليكورونيك .

٢-١-٢- الأقران على ذرة النيتروجين (N-Glucuronide conjugation) :

وهو ما يحدث عند ارتباط مجموعات الأمين الأروماتيه أو السلفوناميد أو الكرباريل أو الأمين النيتروجينيه الحلقيه الغير متجانسه بجزيئات السموم و الملوثات البيئيه كمبيدات الآفات :



٢-٢- الأقران بالكبريتات (Sulphate Conjugation) :

وهنا ترتبط نواتج التفاعلات الأوليه (تفاعلات التمثيل من النوع الأول) كالكحولات الأوليه والثانويه والثالثيه والفينولات والنافثول وكذلك الامينات الأليفاتيه والأمينات الأريليه (كالأنيلين) كمواد تفاعل أساسيه مع الكبريتات سواء أكانت أستر حمض الكبريتيك أو أريل الكبريتات وفي ملامسة أنزيم سلفوترانس فيريز (Sulfotransferase) وتتكون نتيجة ذلك الأسترات الكبريتيه المقابله (R-OSO₃⁻) أو الأسترات السلفاماتيه (Aryl-NHSO₃⁻) وهى الأكثر ذوباناً فى الماء .

وتوجد هذه المجموعه من الإنزيمات بأنسجه أعضاء مختلفه مثل الكبد أساسا و الكلى والأمعاء الدقيقة .

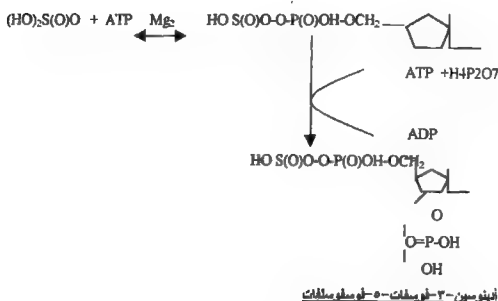
ويكون العامل المرافق لهذا الإنزيم هو ٣-فوسفو أدينوسين -٥- فوسفو سلفات (3-PhosphoAdenosine-5-PhosphoSulfate : PAPS) .

حيث تهاجم مجموعه السفات (SO₃⁻) الموجوده فى العامل المرافق المساعد نواة ذرة الأكسجين فى الكحولات او نواة ذرة النيتروجين فى مجموعه الأمين وتحل محل مجموعه ٣،٥-داى فوسفات ، ونظرا لعدم توافر العامل المساعد (PAPS) فى معظم الحيوانات مقارنة بالعامل المساعد

(UDPGA) فإن التفاعل المساعد بها هو تكوين الجليكورونيد مع الكربونات والفينولات .

١-٢-٢- أسترات سلفاتيه (Sulfate esters : R-OSO₃⁻) :

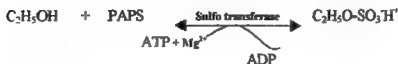
وهي أسترات كاملة التآين تذوب في الماء بقاء مما يسرع إزالتها من الجسم بسهولة وهو ما يتطلب قدر كبير من الطاقة لتنشيط أيون الكبريتات بأنزيم ATP-ase في وجود أيونات الماغنسيوم والعامل المساعد ٣-فوسفو أدنينوسين-٥-فوسفو سلفات (Cofactor : PAPS) حيث تأخذ آلية التفاعل النمط التالي كما بالشكل رقم (٨-٩) :



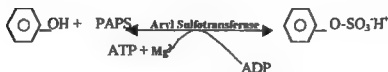
شكل رقم (٨-٩) : آلية تفاعل تكوين الأسترات السلفاماتيه تمهيدا لإزالتها خارج الجسم كمكون كامل التآين

والإنزيمات المستخدمة للعامل المساعد ٣-فوسفو أدنينوسين-٥-فوسفو سلفات (Cofactor : PAPS) توجد بعقدة المخ والطبقة المخاطية للتغذية الهضمية والكبد والكليتين والمبايض والخصى .

والمعادلات التالية توضح تفاعل كحول الإيثانول و كذلك والفينول (كحول عطري) مع العامل المساعد (PAPS) وفي وجود الأنزيم الملامس حيث تتكون الأسترات السلفاماتيه :



إيثانول



٢-٢-٢- أسترات سلفاماتيه (Sulphamate esters : Aryl-NHSO₃) :

ومثال ذلك تفاعل الأمين العطري : أنيلين مع العامل المساعد وفي وجود أنزيم : أرييل سلفوترانسفيريز كما تمثله المعادلة التالية :



٣-٢- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل (Methyl transferase) :

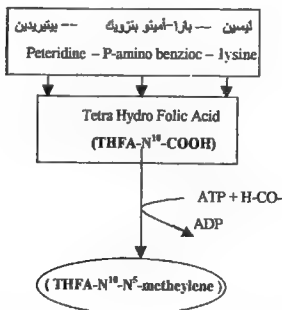
تعد عملية نقل مجاميع الميثيل : عملية الميثلة (Methylation) عليه ليست كميته هامه كمسار أساسي لتمثيل المواد الغريبه كجزيئات السموم . كما أنها ليست بالضروره ان تؤدي لزيادة معدل نسبة الزوبان في الماء مقارنة بالمركب الأصلي .

وتتضمن عملية الميثلة المجموعات الداله (Function groups) كمواد تقلل أساسيه للأنزيم (Substrate) مثل الأمينات الأليفاتيه والأمينات الأروماتيه والمركبات النيتروجينيه الحلقيه الغير متجانسه : ن-هيتيروسيكليك (N-heterocyclics) .

و توجد هذه المجموعة من الأنزيمات بأنسجة أعضاء مختلفه من الجسم
في الحيوانات ، و يرافق عملية الميثلة المرافق (Co-Factor) ٥-أدينوسيل
ميثيونين (5-Adenosyl Methionine : 5 AM) .

وهنا يقوم يقوم الأنزيم المعاون بنقل مجموعه بها ذرة كربون واحده فى
صورة مجموعة فورميل (H-CO-) أو مجموعة هيدروكسى ميثيل (CH₃-OH) أو
مجموعة ميثيل (CH₃-) سواء فى تفاعلات الهدم أو التخليق للأحماض الأمينية
و قواعد البيورين .

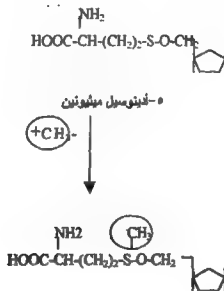
ونتخلص آلية التفاعل فى تنشيط حمض تترا هيدرو فوليك (Tetra Hydro
Folic Acid : THFA : THFA-N¹⁰-COOH) مجموعات هيكلاها الكربونى ذرة كربون
واحدة ، فتتحد معه عند ذرة النيتروجين رقم (١٠) وفى وجود جزيئ
أدينوسين ترى فوسفات (ATP) و تنقل الحلقة لتكوين رابطته مع النيتروجين
رقم (٥) و ذرة النيتروجين رقم (١٠) كما بالشكل التالى رقم (٨-١٠) :



شكل رقم (٨-١٠) : دور حمض تترا هيدرو فوليك فى تنشيط
المجاميع الداله الكيمائية

وفى وجود النيكوتين-أدينين داى نيوكليوتيد فوسفات المختزل (NADPH) ومعقد حمض النترا هيدرو فوليك ومجموعه هيكلا ذرة كربون واحده فإنه يعطى الميثيلين لأى مركب فى تفاعل آخر فتزداد قابليته للذوبان فى الماء فيسهل بذلك التخلص منه .

وقد ترتبط المجموعه مع ذرة كبريت المرافق الأثرى 5-أدينوسيل ميثيونين (5-Adenosyl Methionine : 5 AM) وهنا يكون فى هذه الحاله لها سلوك أيون الكربونيم (Carbonium ion) حيث يهاجم بعد ذلك بالمركب المنقلبه إليه نواة أكسجين الكحول أو النيتروجين أو الأמיד أو مجموعه السلفا هيدريل (-SH) ويتكون المركب كما بالشكل التالى رقم (٨-١١) :



شكل رقم (٨-١١) : آلية ارتباط مجموعه الألكيل بالمرافق الأثرى 5-أدينوسيل ميثيونين

ومجموعه الميثيل المرتبطه بأن السلفونيم (-S-CH₃) بالمرافق تعتبر وكأنها أيون كاربونيم فى صفاته وتنقل بهجوم نيوكليوفيللى الى أكسجين الكحول أو نيتروجين الأמיד أو مجموعه السلفهيدريل وهو ما يحدث مع مركب داى إيثيل داى ثيو كارباميت فيتحول الى مركب داى إيثيل داى ثيو ميثيل كارباميت

وكذلك الحال مع مركب البيريدين وتحولها إلى ميثيل بييريدين ومركب الكيتيكول وتحوله إلى دوبامين :



٢-٣-١- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل للنيتروجين (N-methylation):

حيث تحفز العديد من الأنظمة الأنزيمية بالطبيعة بعملية الميثلة

(Methylation) على ذرة نيتروجين الأمينات السامة ، مثال ذلك تحول مركب الهيستامين (Histamine) بواسطة أنزيم إيميدازول ن-ميثيل ترانسفيريز (Imidazol-N-Methyl transferase) وفي وجود الأدينوسين تراي فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) إلى ن-ميثيل هيستامين (N-methyl Histamine) وتحول مركب النورأدرينالين (Nor-Adrenalin) بواسطة أنزيم فينيل إيثانول أمين ن-ميثيل ترانسفيريز (Phenyl Ethanol Amine -N-Methyl Transferase) وفي وجود الأدينوسين تراي فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) إلى مركب الأدرينالين (Adrenaline) وتحول مركب النورنيكوتين (Nicotine) إلى مشتقه الميثيلي النيكوتين (Nicotine) بملامسة أنزيم ن-ميثيل ترانسفيريز الغير متخصص (Non-Specific-N-methyl transferase) كذلك الحال مع مركب التربتامين (Tryptamine) و الكينولين (Quinoline) وتحولهما إلى مشتقاتهما الميثيلية التالية وبملامسة نفس الأنزيم الأخير وفي وجود الأدينوسين تراي فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) : ميثيل تربتامين (methyl treptamine) و ن-ميثيل كينولين (N-methyl Quinoline) على الترتيب .

٢-٣-٢- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل لذرة الكبريت (S-Methylation):

تقوم هذه المجموعة من الانزيمات بنقل مجموعة ميثيل الى جزيئات السموم المحتوية على ذرة كبريت مثل مركب الميركاببتو ميثيل والميركاببتو إيثيل والميركاببتو أسيتك والداي ميركابترول والثيو يوراسيل



ميركاببتو إيثانول

ميثيل ميركاببتو إيثانول Mercapto ethanol



داي إيثيل داى ثيو كرباميت

داي إيثيل داى ثيو ميثيل كرباميت

Di ethyl di thio carbamate

Di ethyl di thio methyl carbamate

٢-٣-٣- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل لذرة الأكسجين (O-methylation):

حيث تقوم هذه المجموعة من الانزيمات (بأنسجة الكبد والكلى والدم والجلد والجهاز العصبى) بنقل مجموعة ميثيل من ذرة أكسجين فى جزيئ حيوى بالجسم الى جزيئ مركب غريب (مركب سام) وذلك بغرض التخلص منه و طرحه خارج الجسم ويتم ذلك فى وجود أيونات الماغنسيوم ومركب ٥-أدينوسيل يوراسيل حيث يتحول مركب الكاتيكول الى كاتيكول أمين ويتحول المركب ٣،٤-داى هيدروكسى بنزويك الى حمض ٣ ميثوكسى هيدروكسى بنزويك و يلامس تحول كل من المركبين السابقين انزيم كاتيكول كـب- ميثيل ترانسفيريز (Catechol-S-Methyl Transferase) .

أما انزيم فينيل كـب- ميثيل ترانسفيريز (Phenol-S-Methyl Transferase) فيلامس تحول مركب هيدروكسى أسيتانيليد الى مركب بارا- ميثوكسى أسيتانيليد (P-methoxy acetanilide) فى حين ان انزيم هيدروكسى اندول كـب- ميثيل ترانسفيريز (Hydroxy Indole-S-Methyl Transferase) فيحول المركب ن- أسيتيل سيراتون .

٢-٣-٤- أنزيمات نقل مجموعة الميثيل للعناصر الحيوية (Elements Biomethylation):

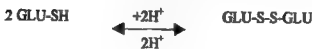
تحدث نقل مجموعة الميثيل (الميثلة: Methylation) الحيوية للعناصر فى البيئه ولعملية حدوثها دور هام فى ميكانيكية النقل الحيوى حيث يمكن ميثلة أنواع مختلفه من العناصر الثقيلة كالحديد والزنق والرصاص والقصديروز و الباليديوم والتاليوم و الذهب و الخارصين و السيلينيوم و الكبريت .

ويرافق انزيمات هذه العملية فيتامين ب-١٢ وكب- أدينوسيل ميثيونين ، فخلالها يتحول الزنق الغير عضوى الى زنق عضوى (مونو ميثيل الزنق) ثم الى داي ميثيل الزنق فيسهل التخلص منه .

٢-٤- الأنزيمات الناقلة للجلوتاثيون (Glutathion-S-Transferase):

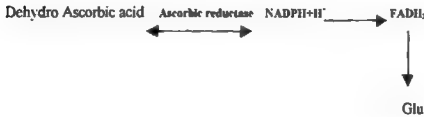
وهى مجموعه من الأنزيمات تلامس الخطوة الأولى فى تكوين مركب ن- أسيتيل سيستئين (ميركابتيوريك : N-Acetyl Systeine : Mercaptouric acid) الى مجموعه متنوعه من المركبات الغريبه خاصة جزيئات السموم و الملوثات البيئية حيث أن تكون مشتقات حمض الميركابتيوريك تعد تفاعل ثانوى (تفاعلات التمثيل من النوع الثانى) وتكون مرتبطه فى صورة أسيتل سيستئين (Acetyl Systeine) وتزال من الجسم بالأخراج الصفراوى (Bile excretion).

ويلامس انزيم جلوتاثيون كب-ترانسفيريز تفاعل الجلوتاثيون مع المركبات المحتويه على ذرة كربون اليكتروفيليه مكونا رابطة ثيوإثير (Thioether) بين ذرة الكربون ومجموعة السلفهيدريل بالجلوتاثيون ، وهناك عدة صفات عامه للمركبات التى تعمل كمواذ اساسيه للأنزيم فهى يجب وان تكون هيدروفوبيه بعض الشيء ويجب وان يتفاعل للأنزيم مع الجلوتاثيون عند معدلات قياسيه وقد يرتبط الجلوتاثيون مع جزيئ جلوتاثيون آخر عن طريق حمض السيستئين مكونا ثنائى الجلوتاثيون به سيستين



كما يعمل الجلوتاثيون كإنزيم معاون في دورة الجليكوكسالات كما يعمل مع إنزيم أسكوربيك أكسيداز أو مع السييتوكروم أكسيداز حيث يقوم بفسولوجيه هامه وهي المحافظه على هذه الانزيمات في صورتها المختزله .

كذلك يعمل حمض الاسكوربيك كمتأقل للهيدروجين (باستقبال أو إعطاء ذرتي هيدروجين) في تفاعلات الاكسدة و الاختزال فيتأكسد حمض الاسكوربيك بفقد ذرة هيدروجين بإنزيم السييتوكروم أكسيداز أو بإنزيم أسكوربيك أكسيداز كما يمكنه استقبال ذرتي هيدروجين (NADPH+H⁺) في وجود إنزيم أسكوربيك المختزل فيحوله لصورته المختزله حيث أتجاه السهم يشير الى انتقال الهيدروجين :

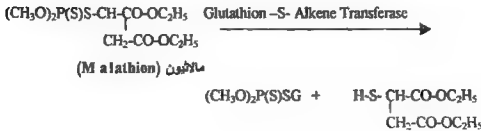


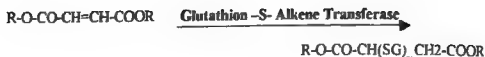
٢-٤-١- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-الكيل ترانسفيريز (Glutathion -S-Alkyl Transferase) :

حيث تلامس عملية نقل مجموعة الكيل كما تمثلها المعادله التاليه :

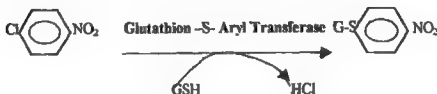


٢-٤-٢- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-الكين ترانسفيريز (Glutathion -S-Alkene Transferase) :

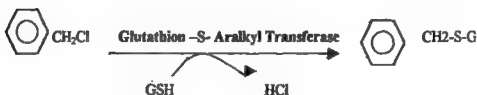




٢-٤-٣- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيراز (Glutathion-S-Aryl)
: (Transferase)

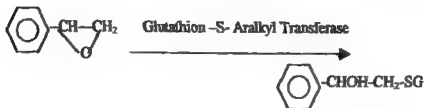


٢-٤-٤- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-ألكيل ترانسفيراز (Glutathion-S-)
: (Aralkyl Transferase)



٢-٤-٥- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-أيبوكسيد ترانسفيراز (Glutathion-S-)
: (Epoxide Transferase)

حيث ترتبط مجموعة الثيول بالأنزيم المعاون (جلوتاثيون) مع أكسجين الأيبوكسيد ويتكون مركب يتسنى للخليه طرحه من الجسم حيث ان مقاؤه يؤدي لموت خلايا الكبد .



٢-٥- أنزيمات الأسستلة (N-Acetyl Transferase):

وتتلامس هذه المجموعة من الأنزيمات عملية الأسستلة (Acetylation) بوجه عام للسموم البيئية والملوثات والمحتوية على مجموعات أمينات أوليه أروماتيه وكذلك مركبات الهيدرازينات و السلفوناميدات وبعض الأمينات الأليفاتيه و التي تؤدي الى مركبات أقل في معدل ذوبانها في الماء وزيادته في درجة السمية (السلفوناميدات المستخدمة كعلاج) .

ويتمركز هذه المجموعة من الأنزيمات في الجزء الذائب من الخلية (كالميتوبلازم) في أنسجه عديد من الجسم حيث يظهر وجود العديد من صور هذه الأنزيمات بالأنسجه الحيوانيه .

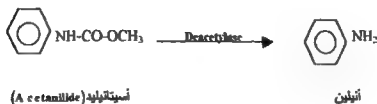
ويرافق هذه المجموعة من الأنزيمات المرافق الأنزيمي : أسيتيل كوانزيم أ (Acetyl Coenzyme A) والذي يقوم بنقل مجموعه أسيتيل الى المركبات التي يلامسها حيث تقوم بنقلها من مواد داخلية المنشأ (Endogenic) تنتج داخل الخلية وليست من مركبات داخله للجسم .

ورغم أن انزيم ن-أسيتيل ترانسفيريز الملامس لعمليات الأسستلة يؤدي لتأثير مختلف على زيادة سمية الأمينات الا ان هذا التفاعل مازال يندرج تحت التفاعلات الثانويه (تفاعلات التمثيل من الدرجة الثانيه : Metabolism phase II)

٢-٥-١- أنزيمات أسستلة الأحماض الأمينييه (Amino Acids Acetylation): (Enzymes)

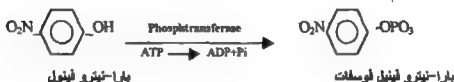
حيث تتم هذه النزيمات عملية الاسستله عن طريق تنشيط أحماض كربوكسيلييه غريبه عن الجسم كجزئيات السموم البيئييه والمبيدات خاصه مبيدات الحشائش (Herbicides) لإنتاج جزئيات أدنوسين تـراى فوسفات ويرافقها في عملها المرافق الأنزيمي كوانزيم أ فيعطى مجموعه الأسيتيل الى مجموعه ألفا-امين بالأحماض الأمينييه فتتحول الى بيتيد مرتبط كما بالأسستله التاليه :

ويظهر ان الإنسان عنده نقص في مثل هذه الانزيمات التي تقوم بأزالة الأستلة لجزيئات السموم الغريبه بالجسم .



٢-٦- أنزيمات اقتران الفوسفات (Phosphate Conjugation) :

يكون ارتباط الفوسفات مع جزيئات السموم و الملوثات البيئية عادة بالمصادفه ويبدو ان الحشرات واحده من ضمن مجموعه كبيره من الحيوانات التي يمكنها ان تستفيد من هذه الميكانيكيه كتفاعل من الدرجه الثانيه حيث أمكن أستخلاص و تنقية انزيم فوسفو ترانسفيراز (Phosphotransferase) من معى الصراصير ويتطلب عمله جزيئات أدنوسين ترائى فوسفات و أيونات المغنسيوم لأتمام عملية الفسفرة لمركب ١- نافتول أو مركب بارا- نيترو فينول :



٢-٧- أنزيمات اقتران الثيوسلفات (Thiosulphate conjugation) :

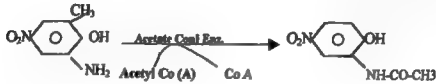
تقوم هذه المجموعه من الانزيمات بربط مجموعه الثيوسلفات (Thiosulphate) بجزيئات السموم أو الملوثات السيانيديه (CN-) الداخله الى الجسم وتحولها الى ثيوسيانات (Thiocyanate) .



٢-٨- اقتران الاميسات (Acetate Conjugation Enzymes) :

حيث تقوم هذه المجموعه من الانزيمات خاصه المحتويه على مجموعه سلفهيدريل (SH) وبمساعدة الانزيمات المعاونه الناقله لمجموعه الاسيتيل بدور حيوى فى تمثيل الدهون و الكربوهيدرات .

قتلاص المركبات المحتويه على مجموعات الخلات أو الاسيل وتتحد معها وتكون استرات كبريتيه غنيه بالطاقه ثم تنقلها الى مركبات أخرى وتربطها معها أثناء عمليات التخليق الحيوى بالجسم حيث تكتسب ذرة الكربون المجاوره لذرة الكبريت شحنة موجبه جزئيا وتكتسب ذرة الكربون التاليه شحنة سالبه جزئيا ومن هنا تتوزع المواد التى ترتبط بها (المواد النيوكليوفيليه المحبه للبروتينات نتيجة الشحنة السالبه التى تحملها) بالشحنه الموجبه على ذرة كربون الامينات و الامونيا وينفصل المرافق الانزيمى (Co-enzyme: SA) أو ترتبط بالمواد الاليكتروفيليه المحبه للالكترونات (لأن شحنتها موجب) بذرة الكربون السالبه مثل أول أكسيد الكربون والاسيل و الألكيل وينفصل كوانزيم (أ) :



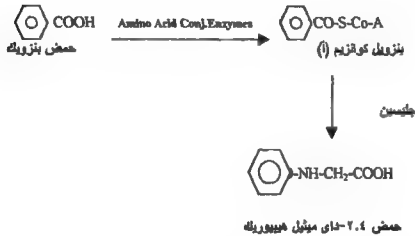
٢-٩- انزيمات اقتران الأحماض الأمينية (Amino Acid Conj. Enzymes):

حيث يقوم المرافق الانزيمى (أ) بتنشيط الاحماض الاليفاتيه والعطريه فى تكوين مشتقات مع المرافق الانزيمى (أ) والحمض مما يجعل ذرة كربون مجموعه الكربوكسيل أكثر حساسيه فيسهل مهاجمتها بذرة النيتروجين (فى مجموعه الأمين) بحمض الجليسين أو الجلوتامين مما يودى للارتبط مع الجليسين أو الجلوتامين

٢-٩-١- اقتران حمض الجلوسين وتكوين حمض الهيپوريك :

تدخل جزيئات السموم البيئية الموجوده بصورة أحماض كربوكسيلية أليفاتييه أو أروماتييه أو أريل اسيتك أو أكريليك في تفاعلات الاقتران مع مجموعة ألفا-أمينو والمستبدله في الوضع بيتا مع حمض الجلوسين بتفاعل مجموعة الكربوكسيل وهو ما يحدث مع مييد الديمثرين و حمض البنزويك . وتتشر هذه العملية في الانسان و القرويينما يكون الارتباط مع الأورنيثين (Ornithine) في حالة الطيور .

ويعد تفاعل تكوين الأحماض الأمينية المرتبطة تفاعل هام وكفى . مع الأخذ في الاعتبار أنه يوجد تنافس بين هذه الأنزيمات و أنزيمات جليكورونيل ترانسفيريز فيما يختص وتمثيل الأحماض الأروماتييه حيث تتوقف سيادة اى منهما على نوع المادة وتركيبها الكيميائي وأيضا على الكائن الحي .



٢-٩-٢- اقتران السيمستيلين وتكوين الميركاتيپوريك :

حيث يرتبط حمض السيمستيلين مع جزيئات السموم من خلال تفاعل إضافة متبقى حمض (L. Acetyl Cystyl) للحلقه الأروماتييه (ويحصل عليه في كثير من الحالات من تفاعل أولى مع الجلوتاثيون بالتحلل المائي أو بادخال مجموعة أسيتيل) .

ومثال ذلك تحول مركب سانس كلوريد البنزين الى ٢,٤-داى كلورو ميركابتويوريك وكذلك تحول مركب بارا-نيثرو كلورو بنزين الى بارا-نيثرو ميركابتويوريك .

٢-٩-٣- اقتران الهستدين و الليسين و الجلوتامين :

يتم مثل هذا الاقتران أثناء تخزين الحبوب فى صوامع تخزين الحبوب وهناقوم حمض الهستدين بنزع مجموعة الميثيل من المركب السام والمستخدم كمبيد حشرى : بروميد الميثيل .

٢-١٠- اقتران الأميد (Amide Conjugation) :

تقوم بعض الكائنات الحيه كالحيشرات مثلا بتفاعلات الاقتران بالجلوكوز وليس بالجليكورونيك (كما بالتدنيات) وهنا تستخدم مادة DP- glucose كعامل مساعد .

وقد تستخدم بعض الأنسجة الأوكسجين من خلال التفاعلات الأنزيميه و اللاانزيميه لإنتاج شق فوق أكسيدى (Super oxide) ذو نشاط عالى والذى قد يودى لأضرار خطيره بالخليه المنتجه له فى حالة عدم تمثيله سريعا وهنا تستخدم انزيمات لهدمه (Super Oxide Dimutase) . حيث يقوم الانزيم بتحويل جزيئين من الشق فوق الأوكسيدى الى فوق أكسيد الهيدروجين الأقل خطرا علاوه على الأوكسجين .

كذلك توجد انزيمات فى بعض الحيوانات والنباتات تمثل فوق أكسيد الهيدروجين الى ماء وأوكسجين كاتانزيمات البيروكسيديز و الكاتاليز .

ومن الأهميه بمكان فى هذا الصدد التنويه بان كل التفاعلات السابقه يمكن وان تحدث كلها أو معظمها فى نفس الوقت على جزيئ سام بهدف إزالة سميته والتخلص منه .

الباب التاسع

السمية الحادة و الشبه مزمنة و المزمنة
للملوثات البيئية و السموم

١- معلومات تقديميه (Introductory Information) :

حيث لابد من توافر معلومات و متطلبات (Prerequisites) عن المادة الكيميائية المختبرة كجزيئات السموم والملوثات البيئية الصلبة أو السائلة مع التعريف الكيميائي لها (Chemical Identification) والذي يشير الى احتمال نشاط بيولوجي أو تسميكولوجي لها ، كما أنه في نفس الوقت يستخدم في تحليلها والمبنى على العلاقة بين التركيب الكيميائي و نشاطها.

كذلك معرفة صفاتها الطبيعية مثل نقطتي الانصهار والغليان (Melting Boiling Point) وصفات الذوبان (Solubility Character) حيث إنها غالبا ما تعامل مع البيئة الغذائية أو مياه الشرب وكذلك أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) ، كذلك الصفات الطبيعية والكيميائية لها والتي تمد بمعلومات أولية عن طريقة الاختبار (والتي من الأفضل إتباعها) كذلك تفيد في ظروف التخزين و نسبة النقاوة ودرجة الثبات الكيميائي عند إضافتها للغذاء أو لمياه الشرب كذلك تفاعلات التحليل المختلفة و الممكن حدوثها في هذين الوسطين (الغذاء والمياه) وقابليتها لتكوين معقدات معها من غير .

٢- الغرض والمجال والمعاملة ومحددات الاختبار (Purpose, Scope, Exp., & Test limits):

١-٢- لقياس وتقييم الخصائص السامة لملوّث بيئي أو مادة سامه مختبرة من حيث تأثيرها المعدي (Stomach effect) عن طريق التعاطي بالفم (Oral administration) لتقدير سميتها الحادة بالفم (Oral acute toxicity) وهي الخطوة الأولى و التي تخدم كأساس لتقييم الكيماويات وعمل المصنّعات كما أنها الخطوة الأولى لتعين نظام رجب التجويع (Dosage regimen) و الممكن استخدامه عند دراسة السمية المتكررة أو السمية الشبه مزمنة و السمية المزمنة و التي تمد بمعلومات عن أخطار الصحة العامة و المحتمل حدوثها نتيجة التعرض المتكرر للمادة المختبرة كذلك تمد بمعلومات عن العضو (أو الأعضاء) المستهدفة من جراء تأثير هذه المادة كما تمد بمقياس عن مستوى التعريض الغير مؤثر والذي يمكن استخدامه في اختيار مستويات الجرعة بالنسبة للتعرض البشري.

٢-٢-٢-٢ طريقة الاختبار (Principle of Test Method) :

٢-٢-٢-١- ففي دراسة السمية الحادة بالفم : يتم تعريض مجموعات من الحيوانات المختبرة لجرعة واحدة ومتدرجة كل منها تعطى لأفراد كل مجموعة من مجموعات الحيوانات المختبرة.

٢-٢-٢-٢- أما في دراسة السمية الشبه مزمنة بالفم : يتم تعرض مجموعات من الحيوانات المختبرة لجرعة واحدة يوميا / ٩٠ يوم كل منها تعطى لأفراد كل مجموعة من مجموعات الحيوانات المختبرة.

٢-٢-٢-٣- بينما في دراسة السمية المزمنة بالفم : يتم تعرض مجموعات من الحيوانات المختبرة لجرعة واحدة يوميا / سنة كل منها تعطى لأفراد كل مجموعة من مجموعات الحيوانات المختبرة . ويتم تدوين الملاحظات يوميا لتتبع أعراض السمية الناتجة عن التأثيرات العكسية و الغير عكسية وعدد الحيوانات الممينة عقب كل تعريض مباشرة .

٢-٢-٢-٤- ففي دراسة السمية الحادة بالفم : يستمر الملاحظة اليومية ٢٤ ساعة عقب المعاملة بالفم و حتى ٢٤ يوم .

٢-٢-٢-٥- أما في دراسة السمية شبه المزمنة بالفم : يستمر الملاحظة اليومية ولمدة ٩٠ يوم عقب المعاملة سواء كانت مع الغذاء أو مع مياه الشرب .

٢-٢-٢-٦- بينما في دراسة السمية المزمنة بالفم : يستمر الملاحظة اليومية ولمدة سنة عقب المعاملة سواء كانت مع الغذاء أو مياه الشرب . كما يتم تشريح الحيوانات التي تموت أثناء الاختبار ، أو التي مازالت على قيد الحياة حتى نهاية التجربة وهنا تدبج وتشرح و تقارن مع الأفراد الغير معاملة (الكنترول).

٢-٢-٣-٢ وصف طريقة الاختبار (Description of the Test Procedure) :

٢-٢-٣-١- يتم اختيار نوع الحيوان المعامل Selection of Animal SP. حيث تستخدم أنواع كثيرة من الثدييات ولكن تفضل الفئران (Rats) من القوارض و من غير القوارض تفضل الكلاب (و أفضلها النوع beagle) سواء لتقييم السمية الحادة أو شبه المزمنة أو المزمنة.

٢-٢-٣-٢- ويجب وأن تكون الحيوانات المختارة أصحاء متماثلة الحجم عن طريق تماثلها في الوزن تقريبا و الذي يواكب الاختبار حيث لا يسمح

و ألا يزيد التفاوت في الوزن عن $\pm 20\%$ عن المتوسط العام (بالفرنز
من ٢٠٠-٣٠٠ جم).

٢-٣-٣- أما من حيث عددها فيجب و أن يكون عددها بكل مجموعة
(معاملة) كافي للتقييم الواضح من حيث التأثيرات الناجمة عنها الأعواض
وعموما لا تقل كل معاملة عن ٢٠ فأر (١٠ ذكور - ١٠ إناث) أما في
حالة الكلاب : فتكون المجموعة ثمانية (٤ ذكور ، ٤ إناث) حيث يجب
وان تدرس السمية بكل من الجنسين خاصة عند دراسة السمية المزمنة .

٢-٣-٤- يجب وان تكون الإناث المستخدمة بكر (Nuliporus) وغير حامله
(non. Pregnant) لذا تفضل الأعمار بين ٦-٨ أسابيع.

٢-٣-٥- يتم اختبار حيوانات كل مجموعة عشوائيا ثم تعلم المجاميع تبعا
لعدد مستوى الجرعات علاوة على الكنترول المطلوب وذلك قبل خمسة
أيام من المعاملة .

٢-٣-٦- وقد تم عمل مجموعة أخرى ككنترول تابعة (Satellite group) بنفس
العدد ونسبة الجنس و تعامل فقط بأعلى مستوى للتجريب لملاحظة التساثيرات
العكسية وثباتها وكذلك التأثيرات المتأخرة حيث يستمر معاملتها لمدة ١٤-١٨
يوم ثم توقف المعاملة وتستمر ملاحظتها يوميا حتى نهاية التجربة .

٢-٤-١- الإعاشة (Housing) و الغذاء (Feeding) :

٢-٤-١- حيث تعيش الحيوانات معزولة بصفة فردية أو في مجاميع تبعا
للجنس تحت ظروف ثابتة من الحرارة (و التي تختلف تبعا للنوع المختبر)
والرطوبة النسبية و الأضاءة (نظام اضاءة متعاقب ١٢ ساعة اضاءة يعقبها
١٢ ساعة اظلام) .

٢-٤-٢- أما نظام التغذية فيتم على بيئات صناعية تقليدية تحتوي على
جميع الاحتياجات الغذائية للنوع المختبر خالية من الشوائب .

٢-٤-٣- أما بالنسبة لمياة الشرب فليس هناك تقيد على كميتها او الامداد بها
ويجب عمل تحليل روتيني و فحص دوري لها .

٢-٥- ظروف الاختبار و طريقة المعاملة (Test Conditions & Procedure)

٢-٥-١- يجب وان تكون مستويات التجريب (Dose level) كافية من حيث
عددها و الذي لا يقل عن ثلاثة تركيزات متباعدة ومتدرجة بحيث تدخل في
نطاق التأثيرات السامة ليتسنى رسم منحنى الجرعة - الاستجابة .

٢-٥-٢- أما من حيث وقت التعريض للمادة المختبرة و المتناولة بالفم
(Oral administration)

٢-٥-٢-١- ففي حالة دراسة السمية الحادة بالفم: يتم تعاطي جرعة منفردة
فقط عن طريق الفم

٢-٥-٢-٢- أما في حالة دراسة السمية شبه المزمنة بالفم : يتم تعاطي
جرعة يوميا / ٥-٧ يوم / أسبوع / ٩٠ يوم سواء كانت مع الغذاء أو
المياه.

٢-٥-٢-٣- أما في حالة دراسة السمية المزمنة بالفم : يتم تعاطي جرعة
يومية / ٥-٧ يوم / أسبوع / سنة سواء أكانت مع الغذاء أو المياه.

٢-٥-٢-٣- حيث يتم المعاملة بتعاطي الجرعة بالفم لكل حيوانات المعاملات
المختلفة لنظام التجريع وينفس الطريقة وخلال الفترة المحددة لذلك حيث
تُخلط مع المادة الغذائية (البيئة الغذائية) بالجرعة المقطرة (جزء في
المليون) بحيث لا تزيد عن ٥% من وزن البيئة الغذائية أو تكون في
صورة كبسولات (Capsules) أو تضاف لمياه الشرب، وفي حالة استخدام
منيب مساعد مثلا لإذابة المادة المختبرة كإداة (Vehicle) لتسهيل المعاملة
فيجب اختبار تأثيراتها السامة المتداخلة إن وجدت وذلك بعمل معاملة
بكمية هذا المنيب بمفردها وملاحظة تأثيره الشبه مزمن أو المزمّن.

٢-٥-٢-٤- تستمر فترة الملاحظة (Duration of Observation) والتي يجب وأن
تكون كافية للتقييم الكامل وظهور أعراض السمية خاصة و إذا ما كان
هناك ميل لتأخر هذه الأعراض أو تأخر الموت :

٢-٥-٢-٤-١- ففي حالة السمية الحادة بالفم : تستغرق فترة الملاحظة من
عقب تناول الجرعة وحتى ١٤ يوم .

٢-٥-٢-٤-٢- أما في حالة السمية شبه المزمنة بالفم : تستغرق فترة
الملاحظة من عقب تناول الجرعة وحتى ٩٠ يوم.

٢-٥-٢-٤-٣- بينما في حالة السمية المزمنة بالفم : تستغرق فترة الملاحظة
من عقب تناول الجرعة وحتى سنة.

٢-٦- الفحص (Examination) :

حيث يتم التسجيل الدورى المنتظم للملاحظات الفردية كما تحدث
بالترتيب لكل حيوان بكل معاملة ، كما يتم تسجيل اى ملاحظات أخرى
إضافية قد تكون مهمة ليستسى تقليل الفقد فى عدد الحيوانات المدروسة .

٢-١-١- الفحص السريري: الكلينيكي (Clinical Examination) :

يجرى يوميا لتسجيل الملاحظات الخاصة و الأعراض ووقت الموت كما تشرح الحيوانات الميتة أو تجمد لحين تشريحها لفحصها مورفولوجيا وتسجيل التغيرات المرضية والوزن وعزل الحيوانات المحتضرة لذبحها وتشريحها كذلك معدل استهلاك الطعام أسبوعيا والتأكد من ان نقص الحيوانات مصدرة الموت و ليس الافتراض او التحلل الذاتي أو الهرب .

٢-١-٢- الفحص الباثولوجي (Pathological Exam.):

حيث تفحص أعراض السمية للحيوانات التي تم تشريحها وتسجيل التغيرات المرضية و المورفولوجية والداخلية للأعضاء المستهدفة خاصة بعد ٢٤ ساعة من التعريض.

٢-١-٣- فحص الدم (Haematological Exam.):

كتقدير الهيماتوكريت و الهيموجلوبين و عدد كرات الدم بأنواعها و قياس جهد ووقت التجلط وعدد الصفائح .

٢-١-٤- الفحص البيوكيميائي (Biochemical Exam.):

ويجرى على الحيوانات التي ما زالت على قيد الحياة فتقاس وظائف الكبد والكلى .

٢-١-٥- الفحص النسيجي (Histological Exam.):

ويجرى على الأعضاء السابق فحصها باثولوجيا لملاحظة التغيرات النسيجية المرضية من خلال قطاعات تصبغ بصبغات خاصة لبيان مناطق الضرر.

٣- البيانات وكتابة التقرير (Data & Reporting) :

٣-١- تقدير نشاط الأنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين (Determination of

Transaminases Activity) :

يجرى العديد من الاختبارات بهدف دراسة مستوى نشاط الكبد للقيام بوظائفه الحيوية المختلفة عقب تعرض الكائن الحي للسموم (بطريقة مباشرة أو غير مباشرة ولفترة طويلة: العمل المهني).

فالعديد من البروتينات الهامة حيويًا تخلق بالكبد كالألبومينات و الجلوبيولينات و الفيرينوجين وهو ما يشير لأهمية حدوث أى اضطراب بالكبد نتيجة تعرضه للسموم أو الملوثات البيئية مما يؤثر على وظائفه الحيوية (Liver Functions).

وتلاص الأنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين (Transaminase) — بالعديد من أماكن الجسم — عملية نقل مجموعة الأمين (Amino-group) من حمض أميني بالجسم إلى حمض كيتوني (Keto acid) ونشاطها في ذلك يدل على مدى النشاط الخلوي لأنسجة الكبد في تكسيدها و أنهيار السموم (Active cell breakdown). ولذلك فعند اختبار وظائف الكبد عقب التعرض للتسمم أو لبعض السموم البيئية و التي تسبب تركزز بخلايا الكبد (Liver-Necrosis) أو تتدهن كبدى (Fatty Liver) أو احتباس بالصفراء (Cholestasis) أو تثبيط تخليق البروتين (Protein Synthesis) أو السرطان الكبدى وكلها تؤثر ولحد بعيد على مستوى النشاط الأنزيمى للأنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين.

ومن أمثلة هذه الكيماويات رابع كلوريد الكربون (CCl_4) والكلوروفورم ($CHCl_3$) و الأيثونين (Ethionine) والفسفور العضوى و النيتروز أمين (Nitroso amine) و داي ميثيل نيتروز أمين (Dimethyl nitroso amine) و البيريليم و الهيدراتينات (Hydrazines) و داي الهيدرازينات كلورواثيلين (Dichoro ethylenes).

٣-١-١- تقدير نشاط أنزيم جلوتاميك بيروفيك ترانس أميناز :

(Glutamic Pyruvic Transaminase : GPT) :

يعد هذا الأنزيم من الأنزيمات السائدة (Predominant) فى الكبد وذلك لوجوده بتركيز عالى بالانسجة الكبدية ، و مادة تفاعلة الاساسية هى حمض الأئين (L-Alanine : Ala) حيث يقوم بنقل مجموعة الامين منه الى حمض الفا - كيتوجلوتارات (α -Ketoglutarate) ويتكون بذلك حمض الجلوتاميك (Glutamic acid) و البيروفات (Pyruvate) وتبنى اساس فكرة التقدير للنشاط الأنزيمى على تفاعل البيروفات مع مركب ٢،٤-داى نيتروفيثيل هيدرازين (2,4- Dinitrophenyl Hydrazine) فى وسط قلوى معطيا مركب أزرق اللون ثابت تقاس شدته اللونية (طريقة Frankel's 1970)، وتلخص خطواتها فيما يلى:

٣-١-١- فى اتوب جاف ونظيف يوضع ٥.٠ ملل من محلول مادة التفاعل الاساسية (الأئين و α - كيتوجلوتارات ٢ ملل / لتر ذائب فى منظم فوسفاتى (7.4PH) و يتركز ١٠٠ ملل / لتر) ثم تحضن فى حمام مائى

على درجة 37 ± 0 م لعدة دقائق ثم يضاف إليها ١,٠ سيبرم أو بلازما ثم ١,٠ ملل ماء مقطر وترج بلطف وتحضن لمدة ٣٠ دقيقة.

١-٢-٣- يرفع الأنبوب من الحمام المائي ويضاف إليه ٠,٥ من محلول ٤,٢ داي نيتروفيثيل هيدرازين (بتركيز ١ ملليمول / لتر في محلول حمض الهيدروكلوريك بتركيز ١ ملليمول / لتر) وترج جيدا وتترك عشرة دقائق على درجة ٣٧ م في الحمام السابق ثم يضاف ٥ ملل هيدروكسيد الصوديوم ٠,٤ مول / لتر والمحضر بتركيز ٤ مول / لتر ويخفف قبل الاستعمال إلى ٠,٤ مول / لتر بالماء المقطر). وترج جيدا لتمام التجانس و الخلط

١-٢-٣- يتم قراءة الكثافة اللونية للون الناتج عقب إضافة هيدروكسيد الصوديوم بدقيقتين على الأسبكتروفوتومتر على طول موجى ٥٤٦ نانوميتر (أو على الفوتوميتر مع فلتر اخضر ٥٠٠-٥٥٠ نانوميتر) مقارنة بأنبوب البلاتك المحتوى على كل المحاليل السابقة عدا إضافة السيبرم حيث يترجم الكثافة الضوئية لتركيز من المنحنى القياسى (يعمل مجموعة متدرجة التركيزات (Ser) من المادة القياسية (البيروفات) ثم تقاس يرسم المنحنى بين هذه التركيزات والكثافة اللونية الناتجة منها وتحسب قيمة الثابت K (بقسمة الكثافة الضوئية لكل تركيز + قيمة هذا التركيز) ومنها يتم استخراج قيمة الثابت العام K لها (وكما ذلت قيمتها نكل على زيادة نشاط الأنزيم).

٢-٣- أنزيم جلوتاميك أكسالوأستيك ترانس أمينيز
(Glutamic Oxaloacetic Transaminase : GOT):

يلامس أنزيم جلوتاميك أكسالوأستيك ترانس أمينز تفاعل نقل مجموعة الأمين من الحمض الأميني أسبارتيك (L-aspartic acid : Asp) إلى حمض الفا- كيتوني (α - كيتوجلوتارات) فيتكون الحمض الأميني جلوتاميك (Glutamic Acid : Glu) و أكسالوأسينات (Oxalo acetate) وهو مركب غير ثابت سوعان ما يتكسر ويتحول إلى البيروفات والتي تتفاعل بدورها مع مركب : ٢ ، ٤ -داي نيتروفيثيل هيدرات في وسط قلوى (هيدروكسيد الصوديوم) وينتج مركب ملون تقاس درجته على طول موجى يتراوح بين ٥٠٠ - ٤٠٠ نانوميتر باستخدام فلتر اخضر أو على الأسبكتروفوتومتر و على طول موجى فترة ٥٤٦ نانوميتر .

٣-٣-٣- تقدير نشاط أنزيم الفوسفاتيز القلوى و الحامضى

(Alkaline & Acid Phosphatase activity):

تلاص أنزيمات الفوسفاتيز تفاعل نزع الفوسفات من المركبات الأسترية الفوسفورية العضوية ولهذه الأنزيمات أهميتها الكبرى من الناحية التوكسيكولوجية عند التشخيص لحالة الكبد المعرض للسموم

٣-٣-١- الفوسفاتيز القلوى: الفوسفومونواسيتيز (Alkaline : I Phosphatase)

٣-٣-١-١- يقوم بنزع مجموعة الفوسفات فى وسط قلوى (pH تتراوح بين ٨,٦ - ١٠,١) وفى وجود أيونات الماغنسيوم المنشطة له بينما يثبط تأثيره حمض السيستين و الجلوتاثيون و الجلوتاميك.

٣-٣-١-٢- ويوجد هذا الأنزيم بجميع أنسجة الجسم تقريبا خاصة مصل الدم وخلايا الطبقة المخاطية بالأمعاء والكبد لذا فتركيزه ثابت تقريبا بالمصل.

٣-٣-١-٣- وتزداد قيمة نشاط الفوسفاتيز القلوى فى حالة أمراض الكبد فيتضاعف ٥-١٠ مرة ضعف الحالة الطبيعية خاص فى حاله مرض اليرقان الأسدادي (Jaundice) والالتهاب الكبدى و التدهن الكبدى (كما يحدث مع التعرض للسموم خاصة) وتليف المرارة (Biliary Cirrhosis) والأورام (Carcinomatosis) وأقصى نشاط له فى حالة مرض الضمور (Atrophia) الصفراوى الحاد كذلك فى تشخيص سرطان الكبد. كذلك يزداد نشاطه فى حالة الأمراض العصبية وعند نشاط الغدة الدرقية (Hyper parathyroidism). ويعد تقدير الأنزيمات الناقلة للأمين مع الفوسفاتيز القلوى اختبار لمدى احتباس الصفراء (Cholestatic) بين المرارة والكبد والسمية الكبدية (Hepatic toxicity). و تبنى فكرة التحليل على أساس التحليل المائى لاستر-داى صوديوم فينيل فوسفات إلى فوسفات صوديوم وفيينيل يتم تقديره كدلالة على مدى النشاط الأنزيمى وتتلخص خطواتها فيما يلى :

فى أنبوب جاف يؤخذ ٦ ملل من المحلول المنظم لمادة التفاعل الأساسية والمحضر بمزج حجمين متساويين من المحلولين : محلول فينيل فوسفات الصوديوم الثنائية ٠,٠١ مول (باذابة ١,٠٩ جم/ ٤٠٠ ملل ماء ثم يغلى ويبرد ويكمل إلى ٥٠٠ ملل ثم تضاف نقطتين كلورفورم ثم

يضاف إليه حجم مساوى من ب) محلول منظم كربونات الصوديوم ٠.١ مول (والمحضر باذابة ٣.١٨ جم من كربونات الصوديوم اللامائية و ١.٦٨ كربونات صوديوم حامضية فى كمية من الماء ويكمل الحجم إلى ٥٠٠ ملل بالماء المقطر ويعدل pH إلى ١١ ثم يوضع بحمام مائى / ٣٧ °م لبضع دقائق. يضاف إليه المصل ويفضل أن يكون الأنبوب بالحمام وتغلق الأنبوب بسدادة قلين وتترك بالحمام / ١٥ دقيقة. يخرج الأنبوب ويضاف إليه ٢.٧ ملل كاشف الفينول (١٠٠ جم تتحسّنات صوديوم تذاب فى ٧٠٠ ملل ماء ثم يضاف إليها ٢٥ جم موليبيدات صوديوم ثم يضاف ٥٠ ملل حمض فوسفوريك ٨٥% و ١٠٠ ملل حمض هيدروكلريك ويغلى ١٠ دقائق ثم يبرد ويضاف إليه ١٥٠ جم كبريتات ليثيوم و ٥٠ ملل ماء مقطر ويضع قطرات بروم ثم يغلى مرة أخرى / ١٥ دقيقة لطرد البروم الزائد ثم يكمل الحجم إلى ١٠٠٠ ملل ويرشح ويخفف عند الاستخدام بنسبة ٢:١ بالماء ويرج جيدا) و يؤخذ من الأنبوب ٤ ملل من الطبقة الراقية ويضاف إليها ١ ملل كربونات صوديوم ٢٠% (محفوظ بمكان بارد حتى لا يتبلور).

و يؤخذ أنبوب ثانى للمقارنة كما سبق بالضبط لكن لا يوضع فى الحمام المائى ويؤخذ أنبوب ثالث للمعايرة يوضع به ١ ملل كربونات صوديوم ٢٠% ، ٤ ملل محلول فينول (والمجهز باذابة بلورات الفينول يحمض هيدركلوريك ٠.١ عيارى ويخفف قبل الاستخدام بنسبة ١ : ١٠ فتكون كل ١٠٠ ملل تحتوى على ١٠ مللج فينول) مع كاشف الفينول (والمجهز كما يلى حيث يحتوى ١٠٠ ملل على ١ / ٢ حجم فينول مضاف إليه ١٥ ملل من كاشف الفينول السابق (خطوة) ويكمل الحجم إلى ٥٠ ملل. يوضع الأنابيب الثلاثة بحمام مائى / ٣٧ °م / ١٥ دقيقة ثم تخرج وتقاس الكثافة اللونية على طول موجى ٦٨٠ نانوميتر (فلتر أحمر).

كمية الفينول المتحررة / ١٠٠ ملل مصل / ١٥ دقيقة / ٣٧ °م

$$= \frac{0.3}{100} \times (4/1) \times 0.2 \times \text{الكثافة اللونية بأنبوب العينة}}{\text{الكثافة اللونية بأنبوب العينة}}$$

$$= 10 \times \frac{\text{الكثافة اللونية بالتيوب العينة}}{\text{الكثافة اللونية بالتيوب المعايير}}$$

$$\begin{aligned} \text{حيث أن كل 1 ملل فينول / 100 ملل مصل} &= \text{وحدة فاعلية أنزيم} \\ \text{عدد وحدات الأنزيم / 100 ملل مصل} &= \\ 10 \times \frac{\text{الكثافة اللونية للبلاك}}{\text{الكثافة اللونية للمعيار}} - 10 \times \frac{\text{الكثافة اللونية للعينة}}{\text{الكثافة اللونية للمعيار}} \end{aligned}$$

ملحوظة:

♦ لتحويل وحدات كينج و ارمسترونج (King & Armstrong) لوحداث أنزيمية (IU) / لتر بضرب النتيجة (K - A) $\times 1000 / 94 = \text{IU} / \text{لتر}$.

♦ لتحويل وحدات كينج للميكرومول تضرب في 10 لتحويلها للتر ثم تقسم على 10 ليصبح في الدقيقة.

♦ لتحويل وحدات كينج للميكرومول : (KA) $\{7.0\} \leftarrow \text{IU} / \text{لتر}$

$$(KA) \{94 / 1000 \times 10 / 10\}$$

وتبلغ قيمه نشاطة بالأطفال : ٢٠ - ٣٠ وحدة أنزيم / لتر.

وتبلغ قيمه نشاطة بالأمسان : ٣٢ - ٩٢ وحدة أنزيم / لتر (KA 13-3)

٣-٣-٢- الفوسفاتيز الحامضي: الفوسفومونوأسيتيريز (Acid Phosphatase (Gutman)

يقوم بنزع مجموعة الفوسفات في وسط حامضي (pH يتراوح بين : ٤,٦ - ٥,٠) وينشط في الوسط الحامضي ويثبط تأثيره وجود أملاح حمض الطرطريك ولا يتأثر بوجود أيونات الماغنسيوم.

و يوجد بصفة أساسية في الكبد ويفرز مع عصارة الصفراء وكرات الدم الحمراء (ويقل لذلك بالمصل).

وتبنى أساس فكرة التقدير على مقدرة الأتريم في التحليل المائي لامتزاز / داي صوديوم فينيل فوسفات إلى فوسفات صوديوم و فينول حيث يقدر الفينول كدلالة على نشاط الأتريم ولكن بوسط حامض (وسط المنظم {pH : ٤,٩}) حيث يؤخذ ٦ ملل من محلول المنظم للمادة الأساسية للتفاعل بإذابة ٢١ جم من حمض الستريك في كمية من الماء ثم يضاف إليها ١٨٨ ملل هيدروكسيد صوديوم ١ عيارى ثم يكمل الحجم إلى ٥٠٠ ملل ثم تضبط الحموضة بحيث تصبح ٤,٩ ويجهز المحلول (ب) : بإذابة ٢٩,٤١ ملل صوديوم في كمية من حمض الهيدروكلوريك ٠,٢ عيارى ويكمل الحجم إلى ٥٠٠ ملل ثم يخرج المحلولين لحين الإستخدام حيث يمزج حجمين متساويين يؤخذ منها ٦ ملل السابقة) ويضاف إليها ٠,٣ ملل مصل دم وتوضع بحمام مائي ٣٧° م / ساعة ويكمل كما سبق.

كمية الفينول المتحررة / ١٠٠ ملل مصل / ساعة / ٣٧° م =

$$\frac{\text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}}{\text{الكثافة اللونية لأنبوب المعايرة}} \times ٠,٠٢ \times \left(\frac{٤}{٩}\right) \times (٠,٣/١٠٠)$$

الكثافة اللونية لأنبوب المعايرة

$$= ١٥ \times \frac{\text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}}{\text{الكثافة اللونية لأنبوب المعايرة}}$$

الكثافة اللونية لأنبوب المعايرة

كل ١ مللج فينول / ١٠٠ ملل مصل = وحدة فاعلية أتريم فوسفاتيز حامضى
عدد وحدات الأتريم في ١٠٠ ملل مصل / ساعة = ٦٠ × الكثافة اللونية أنبوب العينة
الكثافة اللونية لأنبوب المعايرة

ملحوظة:

♦ لتحويل القراءة لقيم وحدات 2U / لتر تضرب النتيجة في ١,٧٧ =

$$\text{قيمة} \times \left[\left(\frac{٩٤}{١٠٠٠}\right) \times \left(\frac{٦٠}{١٠}\right)\right] = \text{قيمة} \times [١,٧٧]$$

♦ وتبلغ قيمة نشاطه بالإتيمان العادي ١-٥ وحدة ولكن ترتفع عند التهاب وسرطان البروستاتا (المعوم المؤثرة على الجهاز التناسلي).

٣-٣-٣- تقدير نشاط اللاكتات ديهيدروجينيز (Determination of Lactate) (Dehydrogenase :LDH)

ويلامس هذا الأنزيم أكسدة حمض اللاكتيك (Lactic acid) وتحويله لحمض البيروفيك (Pyruvic acid) في وجود المرافق الأنزيمي (NAD⁺). وينتشر هذا الأنزيم بانسجة أعضاء الجسم المختلفة كالكلية والتليف والعضلات الهيكلية والبنكرياس والطحال والكبد والرتتين ومصل الدم وكرات الدم الحمراء ، وعند تسمم الكبد (Hepatitis) أثناء اليرقان أو تسمم الكلية والبنكرياس يزداد نشاطه كثيراً عن ١٥٠-٥٠٠ وحدة

حيث يتفاعل حمض البيروفيك مع ٤،٢-داى نيتروفينيل هيدرازين فيتكون مركب معقد ملون تقاس شدة كثافة اللونية على طول موجى ٤٤٠ نانوميتر وتتلخص خطوات التقدير باخذ انبوب جاف به ١ ملل من مادة التفاعل الأساسية (بإذابة ٧،٥٥ جم جلسين ، ٥،٨٥ كلوريد صوديوم فى ماء مقطر حتى لتر ثم يؤخذ من المحلول ١٢٥ ملل يضاف إليها ٧٥ ملل من هيدروكسيد الصوديوم ٠،١ ع إلى ٥ ملل لكتات صوديوم ٤ جم / لتر) ثم يضاف للانبوب ٠،٢ ملل مصل دم كذلك يالانبوب العيارى اما البلاتك فيؤخذ ٠،٢ ملل ماء مقطر و توضع الانابيب بحمام مائى/٣٧ °م ثم يضاف للانبوبين الاولين ٠،٢ ملل NAD (وَجْهْز بإذابة ١٠ مللج فى ٢ ملل ماء فقط ثم يحفظ على -٤ °م) وترج الانبوب جدا ويوضع بالحمام /١٥ دقيقة ثم يضاف للثلاثة ١ ملل من داى نيتروفينيل هيدرازين (٢٠٠ مللج فى محلول حمض الهيدروكلوريك ١ عيارى ثم تكمل للتر) ثم ترج الانابيب وتعاد للحمام مرة أخرى/١٥ دقيقة ثم تخرج من الحمام ويضاف لكل منها ١٠ ملل هيدروكسيد صوديوم ٠،٤ عيارى وترج وتقرأ الكثافة اللونية على ٤٤٠ نانوميتر و تترجم من منحنى قياسي للبيروفات (١١ مللج بيروفات فى ١٠٠ مادة تفاعل) ١٢٥ ملل منظم الجلوسن ، ٧٥ ملل هيدروكسيد صوديوم ٠،١ ع و٥ ملل لكتات صوديوم) أما محلول NADH₂ ١ ميكرومول فيجْهْز بإذابة ٠،٠٠٠٧١ جم (وزن الجزيئى ٧٤٠) فى لتر محلول مادة تفاعل الأنزيم بحيث يصبح التركيز النهائى ١ ميكرومول / ١ ملل .

٣-٤-١- تقدير محتوى البيلروبين الكلى والمباشر (المرتبط)

(Determination of total and direct Bilirubin):

يتم تخليق العصارة الصفراء بالكبد ثم تتجمع بالحوصلة الصفراوية ومنها تنتقل للأمعاء الدقيقة خلال القناة الصفراوية - وتبلغ الكمية المخلفة /يوم ٥٠٠-٧٠٠ ملل نسبة الماء فيها ٩٠%.

وتتقسم العصارة الصفراوية إلى صفراء الكبد وصفراء الحويصلة المرارية وذلك لاختلاف نسبة المركبات بكل منها.

وتتكون الصفراء بوجه عام من الماء والبروتين والأحماض الصفراوية (حمض الكولييك (Cholic acid) والليثوكلولييك (Lithocholic) الديهيدروكسيكولييك (Dehydroxy Cholic) والجليسن (Glycine) والتايورين (Taurine) والأملاح الصفراوية (الصبغات وأهمها مجموعة الهيموجلوبين والبيلفيردين (Biliverdine) والبيلروبين (Bilirubin) والأحماض الدهنية والكوليسترول ومواد عضوية وغير عضوية (PO₄, CL) والأزيمات.

ويخلق بالكبد أساسا والطحال حيث تنتقل الكمية المخلفة بالطحال للكبد عن طريق الدم وتسمى بالبيلروبين الحر (الغير مباشر : Free (Indirect bilirubin) أو ترتبط بحمض الجليكورونيك وتخزن بالصفراء وتسمى بالبيلروبين المرتبط (المباشر Conjugated or direct Bilirubin) وتنتقل للأمعاء في العصارة الصفراوية فتتحول بجراثيم الأمعاء إلى مولد اليوروبيلين (اليوروبيلينوجين Urobilinogen) تطرح معظمها بالبراز مع الفضلات والباقي يطرح بالدم فالبول.

وتبنى فكرة تقديرها على ازدواج البيلروبين مع حمض السلفانيليك ثنائي الأزيد (Di azotized Sulfanilic) في وجود الكافيين (Caffeine) ليعطى صبغة الأزو (Azo dye) عند تقدير البيلروبين الكلى أو المباشر يستخدم محلول ملحي صبغي بدلا من الكافيين.

٣-٤-١- تقدير البيلروبين الكلى (Determination of Total Bilirubin) :

بأنبوب جاف يوضع ٠,٢ ملل محلول حمض السلفانيليك (٣١ ملليمول / لتر) و ٠,٢ ملل محلول حمض الهيدروكلوريك ٠,٢ ع. ثم يضاف نقطة محلول نيتريت الصوديوم (Sod. nitrite) بتركيز ٢٨ ملليمول ثم يضاف ١ ملل من محلول الكافيين (٢٨ ملليمول / لتر) وينزوات الصوديوم (٠,٥٥ مو. /

لتر)، ثم ٠.٢ ملل سيرم أو بلازما ويحضن ٢٠-٢٥ م / ١٠ دقائق ثم ترفع من الحمام ويضاف إليها ١ ملل طرطرات صوديوم وبوتاسيوم (٠.٩٩ مول / لتر) وأيدروكسيد الصوديوم ٠.٢ ع ثم تحضر مرة أخرى / ٥ دقائق ثم ترفع وتقرأ كثافتها الضوئية على طول موجى ٥٧٨ ثم تطرح منها قيمة عينة البلانك (المجهزة كما سبق عدا إضافة نقطة نترت الصوديوم).

محتوى البيلروبين الكلى (TBC) مللج / لتر = امتصاص العينة $\times 10.8$

٣-٤-٢- تقدير البيلروبين المباشر (Determination of Direct bilirubin)

فى أنبوب جاف يوضع ٠.٢ ملل من محلول حمض السلفاتيك (٣١ ملليمول / ل) وحمض الهيدروكلوريك ٠.٢ ع ثم تضاف نقطة من محلول نيتريت الصوديوم (٢٨ ملليمول / ل) ثم ١ ملل كافيين (٠.٢٨ مول / لتر)، وينزوات الصوديوم ٠.٥٥ مول / لتر ثم يضاف لمحتوى الأنبوب ٢.٠ ملل كلوريد صوديوم ٠.٩ % ثم ٠.٢ ملل سيرم (أو بلازما) ثم تحضن فى حمام مائى ٢٠-٢٥ م / ٥ دقائق. ترفع الأنبوب ويقرأ الامتصاص على طول موجى ٥٤٦ نانوميتر.

محتوى البيلروبين المباشر (DB.C مللج / لتر) = الامتصاص $\times 14.4$

ويلاحظ بالعينات المركزة ان يتم التجفيف بكلوريد الصوديوم ٠.٩ % يضرب التركيز فى معامل التخصص .

٣-٥-٢- تقدير محتوى اليوريا فى الدم (Determination Blood Urea) : (Content)

يتم تقدير اليوريا الناتجة من عمليات تمثيل البروتينات فى انسجة الجسم بملامستها بانزيم اليورينيز فتتحول لكاربونات امونيوم تقدر بكاشف نسلر وتسمى لون برتقالى محمر تتناسب شدته مع تركيز كمية الامونيا (اليوريا فى الدم) وبالتالي فاعلية (نشاط) الأنزيم وتتلخص خطوات تقديرها فى :

بأنبوب جاف يؤخذ ٠.٥ ملل دم مضاف إليه مائع للتجلط (أو ٠.٥ ملل مصل) ثم تضلف قطرتين من معلق أنزيم Urease وتخرج جيداً أو تترك ١٥ دقيقة بجو المعمل.

يضاف ٠.٥ ملل تحمضات صوديوم ١٠% ثم ٠.٥ ملل حمض كبريتيك ٣/٢ ع ثم ٣٥ ملل ماء فقط ثم يرج الأنبوب جيداً ويترك لدقيقتين ثم يرشح وتؤخذ ٠.٥ ملل من الطبقة الراقدة ثم يضاف ٠.٥ ملل كاشف نسلر) والمحمضر بإذابة ١٥ جم يوديد الزئبق و ١٥ جم من يوديد البوتاسيوم إلى ١٥ ملل ماء وتخرج جيداً ثم يضاف ٨٠ ملل هيدروكسيد صوديوم ٥٠% ثم يكمل حتى ٥٠٠ ملل ماء ويترك ٢٤ ساعة ثم يرشح ثم تقاس شدة الامتصاص مباشرة أما بالنسبة للأنبوب العيارى يؤخذ ٠.٥ ملل من المحلول العيارى والمحتوى على ٠.٠٢٥ مللج وبالنسبة للأنبوب البلاتك فيحتوى على الماء ثم ينفذ بهما ما سبق بالترتيب

كمية اليوريا بالمليجرام / ١٠٠ ملل مصل =

$$100 \times 0.025 / 0.05 \times \text{كثافة الضوئية للعينة}$$

كثافة الضوئية العيارى

ويبلغ تركيز اليوريا بالدم الطبيعى ٢٠-٤٠ مللج / ١٠٠ ملل سـيرم
فى حين يبلغ تركيز اليوريا بالبول ٢٠-٣٥ جم /

أما عند التسمم خاصة بأملح الزئبق أو السموم المؤدية لأحتباس البول أو لتأثر الكلوتين بالسموم (التهاب الكلية : Nephrosis) يرتفع تركيزها كثيراً.

أو تقدر كبرونات الأمونيوم الناتجة بالتفاعل مع الفينول وهيبوكلوريت فيتكون معقد أزرق اللون تتناسب كثافة مع تركيز الأمونيا (كمية اليوريا بالدم) أى مع نشاط الأنزيم فيؤخذ ٠.٠٢ ملل مصل ثم يضاف إليها ٠.٢ ملل محلول منظم للأنزيم (١٥٠ مللج أنزيم فى ١٠٠ ملل من محلول ١% أثيلين داي أمين رباعى الخليك فى الماء (٦.٥: pH) (Ethylene di

amic tetra acetic acid) ثم توضع الأنبوبة فى حمام ٣٧ م / ١٥ دقيقة ثم ترفع ويضاف إليها ٥ ملل فينول نيتروبروسيد الصوديوم (بإذابة ٥٠ جم فينول، ٠.٢٥ جم نيتروبروسيد الصوديوم فى لتر ماء ويخفف عند الاستعمال بنسبة ٥:١) وتخرج ثم يضاف إليها ٥ ملل من كاشف الهيبوكلوريت (إذابة ٢٥ جم هيدروكسيد صوديوم و ٢.١ جم هيبوكلوريت الصوديوم فى لتر ماء ويخفف عند الاستعمال ١ : ٥) وتخرج جيداً

ويوضع بالحمام 37°C / ١٥ دقيقة ثم تخرج وتُقاس شدتها اللونية على طول موجي ٦٣٠ نانوميتر في حين تؤخذ أنبوبة المحلول القياسي والمحتوية على ٠.٠٢ ملل يوريا (٠.٠٢ مللج) وتؤخذ إنبوبة البلاك ويوضع بها ٠.٢ ملل محلول منظم أنزيم.

كمية اليوريا بالملاجل/ ١٠٠ ملل مصل =

$$100 \times 0.02 / 0.02 \times \text{الكثافة الضوئية للعينة}$$

الكثافة الضوئية للعياري

أو تقدر اليوريا بتسخينها مع داي أسيتيل ($\text{CH}_3\text{-CO-CO-CH}_3$) وتعطى مركب ملون تقاس شدته الضوئية والمنتاسبة مع تركيز اليوريا (مع نشاط الأنزيم) فيؤخذ ٠.١ ملل مصل ثم يضاف إليه ٣٣ ملل ماء ثم ٠.٣ ملل محلول تنحسينات صوديوم ١٠% ثم يضاف ٠.٣ ملل محلول حمض كبريتيك (٣/٢ نطالقي) وترج جيدا وترشح.

ويؤخذ من الراشح ١ ملل ويضاف إليه ١ ملل ماء ثم ٠.٤ ملل من محلول أحادي أكسيد داي أسيتيل (٢% داي أسيتيل مونوأكسيد في حمض الخليك المركز ثم يكمل الحجم إلى ١٠٠ ملل ماء) ثم ١.٦ ملل من مزيج حمض الكبريتيك والفوسفوريك (١٥٠ ملل حمض فوسفوريك ٨٥% إلى ١٤ ملل ماء ثم يضاف ٥٠ ملل من حمض كبريتيك مركز ويمزج جيدا ويبرد تحت الماء) وترج جيدا ثم يوضع الأنبوب في حمام مائي يظل ٣٠ دقيقة ثم يبرد وتقرأ شدتها اللونية عند طول موجي ٤٨٠ نانوميتر مقابل البلاك المحتوى على الماء في نفس الوقت يتم عمل أنبوبة قياسي لليوريا وتُقاس (١ مللج / ٢٠٠ ملل ماء فينتج محلول يحتوي ١ ملل منه على ٠.٠٢١٥ مللج يوريا).

$$\text{كمية اليوريا} / 100 \text{ ملل مصل} = 100 \times 0.125 / 0.025 \times \text{الكثافة الضوئية للعينة}$$

الكثافة الضوئية للقياسي

$$= 50 \times \text{الكثافة الضوئية للعينة}$$

الكثافة الضوئية للقياسي

٣-٦- تقدير محتوى الكوليسترول في مصل الدم (Determination of Cholesterol Content)

يشكل الكوليسترول بالدم إحدى أقسام الليبيدات الهامة بمصل الدم (الليبيدات والجليسيريدات الثلاثية والأحماض الدهنية والفوسفوليبيدات و

النوسفاتيدات و ألفا وبيتا ليبوبروتين) والمتمتع بأهمية تشخيصية عظيمة للتعرف على العديد من الحالات المرضية خاصة لوظائف الكبد والكليتين عقب تعرضهم للسموم.

ويبلغ محتوى الكوليسترول الكلى بالمصل ١٥٠ - ٢٥٠ مللج / ١٠٠ ملل دم بينما الكوليسترول والاثيرى (المرتبط) ٩٠-١٣٥ مللج / ١٠٠ ملل والحر ٤٠-٧٠ مللج / ١٠٠ ملل دم.

ويرتفع محتوى الكوليسترول بالدم عند اليرقان الأستدادى (أنسداد مجارى الصفراء) لتأثر وظيفة الكبد عقب التسمم أو عند التهاب الكليتين أو تصلب الشرايين فى حين يتناقص بصفة عامة عند مرض الكبد (خاصة الكوليسترول الاثيرى فى الدم) ، وكلما تناقص أنخفضت وظيفة الكبد.

٣-٦-١- تقدير محتوى الكوليسترول الكلى والحر بطريقة الديجيتونين (Digitonin)

حيث يؤخذ ١ ملل مصل أو بلازما ويضاف إليها ١٠ ملل من مزيج الاستون والايثانول (١:١) وتسخن حتى الغليان بلطف ثم ترفع وترج دقيقتين ثم يضاف ١٠ ملل أخرى من المزيج وتعاد للغليان ثم تخرج ويكمل الحجم حتى ٢٥ ملل بالمزيج ويؤخذ ٥ ملل من المحلول السابق (المحتوى على ٠,٢ ملل) ويضاف له قطرتين من حمض الخليك ١٠% ثم ٢,٥ ملل محلول دييجيتونين ٠,٠٥% فى الكحول (بإذابة ٥٠٠ مللج دييجيتونين / ١٠٠ ملل ايثانول دافىء ٦٠ م) وترج وتترك ليلة والاثنين مغلق وتطرد فى الصباح مركزيا ٣٠٠٠ لفة / د / ١٥ دقيقة حيث يؤخذ الطبقة العليا لأليوب آخر ويوضع فيها ٤ ملل مزيج الاستون و الاثير (١ : ٢) وتطرد كما سبق وتهمل الطبقة العلوية ثم يؤخذ الراسب الجاف ويوضع بماء ساخن ٤٠-٥٠ م ثم تخرج وتكون جاهزة للتفاعل الملون، حيث يؤخذ ٢,٥ ملل من مزيج الاستون والايثانول وتضاف نقطتين هيدروكسيد بوتاسيوم ١٠ عيارى وترج وتغلق وتوضع بحمام مائى ٣٧ م / ٣٠ دقيقة ثم تبرد ويكمل الحجم إلى ٥ ملل بالمزيج وترج ثم تضاف قطرة فينول فيثالين وتعادل القلوية بمحلول حمض الخليك ١٠% ويبطىء حتى اختفاء اللون الأحمر ثم تضاف نقطتين حمض زيادة ثم ٢,٥ ملل دييجيتونين وترج وتترك ليلة ثم تجرى عمليات الفصل والغسل كما بالمرء السابقة فتحصل على راسب جاهز للتفاعل الملون.

لكل من الألبوتيين يضاف ٢ ملل حمض خليك ليحلل الراسب جيدا ومع التسخين الهادى فى حمام مائى لتعام الذوبان ثم تخرجاً ويضاف ١ ملل من مزيج أندريد الخليك (٢٠ ملل أندريد حمض الخليك إلى ١ ملل حمض الخليك إلى ١ ملل حمض كبريتيك مركز) ترج / ٣٠ دقيقة ثم توضع فى حمام مائى ٢٥ م وبعد بضع دقائق يضاف لكل منهما ٤ ملل من المزيج السابق وتخلط جيدا أو تستمر فى التسخين على درجة ٢٥ م وتترك بالظلام ٣٠ دقيقة ثم تقاس على طول موجى ٦٢٠ نانوميتر بينما يقاس الألبوب القياسى المحتوى على ٢ ملل من المحلول القياسى للكوليسترول (٠,٢ مللج) أما أنبوب البلاتك فيؤخذ منه ٢ ملل حمض خليك مركز ، ٤ ملل مزيج أندريد الحمض الخليك و الكبريتيك وتقرأ سريعا.

محتوى الكوليسترول الكلى بالمللج / ١٠٠ ملل مصل =

$$\frac{0.1 \times 0.2 \times \text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}}{\text{الكثافة اللونية لأنبوب القياسى}} \times 200 = \text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}$$

محتوى الكوليسترول الحر بالكلى بالمللج / ١٠٠ ملل مصل =

$$\frac{0.2 \times 0.2 \times \text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}}{\text{الكثافة اللونية لأنبوب القياسى}} \times 100 = \text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}$$

٣-٦-٢-٢-٢ طريقة واتسون لتقدير الكوليسترول لونيا :

حيث تبني أساس فكرة التفاعل على تكوين معقد ملون مع أندريد حمض الخليك و الكبريتيك المركز وذلك بوضع ٠,١ ملل ماء مقطر بأنبوب ثم ٢,٥ ملل محلول أندريد حمض الخليك وحمض الخليك ٣,٥ مول/لتر (حيث يؤخذ ٣٣ ملل أندريد خليك كثافة ١,٠٨ ووزن جزئى ١٠٢,٠٩ و تذاب فى ١٠٠ ملل ماء فقط) ويحضر حمض الخليك ٥ مول/لتر (٣٣ ملل مول/١٠٠ ملل) ثم تضاف وترج جيدا وتعد كأنبوب بلاتك.

يوضع ٠,١ ملل من محلول كوليسترول قياسى (من محلول ٢٠٠ مللج/لتر) ثم يضاف إليها ٢,٥ ملل من محلول أندريد الخليك وتعد كأنبوب قياسى وبأنبوب ثالث يوضع ٠,١ ملل سيرم ثم ٢,٥ ملل أندريد حمض الخليك لعينة مناسبة. ترج الاتابيب الثلاثة جيدا وتوضع فى حمام مائى على درجة ٢٥ / ٥ دقيقة. يضاف بحرص على الجدران ٢/١ ملل

حمض كبريتيك مركز ثم تخرج وتترك لتبرد بحمام مائي /١٥ دقيقة ثم
تقرأ الكثافة اللونية :

$$\text{تركيز الكوليسترول ملل/ل} = \text{امتصاص العينة} \times 200 \\ \text{امتصاص القياس}$$

٣-٢-٦-٣-٣- تقدير الكوليسترول الكلي بطريقة كلوريد الحديدك :

فتبنى فكرتها على ترسيب البروتين ثم تفاعل الكوليسترول مع
كلوريد الحديدك وفي وجود كثافة عالية من الكبريت يتكون لون
بنفسجي يتناسب كثافته مع كمية الكوليسترول حيث يوضع في أنبوب ١،
ملل مصلى ثم يضاف إليها ٩.٩ ملل كلوريد حديدك (بأذابة ٠.٠٥
جم/ ١٠٠ ملل حمض خليك) وتخرج جيداً ثم توضع في حمام مائي
٣/دقائق ثم ترشح ويؤخذ من الراشح ٥ مل ثم يضاف إليها ٣ ملل حمض
كبريتيك مركز وتخرج جيداً وتترك ٥ دقائق ثم تقاس شدة الامتصاص للون
البنفسجي المتكون على طول موجي قدرة ٥٦٠ نانوميتر وبأنبوب آخر
قياسي يؤخذ ١ ملل في محلول الكوليسترول القياسي (١٠ ملل/ ١٠٠ ملل
كلورفورم حيث يحتوي ١ ملل على ٠.١ ملل كوليسترول) وتوضع
بحمام مائي حتى الجفاف ثم يضاف إليها ٥ ملل كلوريد حديدك في
الخليك وتخرج جيداً ثم يضاف ٣ ملل حمض كبريتيك مركز وتترك ١٠
دقائق ثم يقاس اللون . أما أنبوب البلاك فيحتوي على ٥ ملل كلوريد
حديدك في الخل و ٣ ملل حمض كبريتيك مركز .

$$\text{محتوى الكوليسترول/ ١٠٠ ملل مصلى} = 0.1 \times 1 \times 100 \\ 0.05$$

$$= 200 \times \text{كثافة اللونية لترسيد العينة} \\ \text{الكثافة اللونية لأنبوب القياس}$$

٣-٢-٦-٣-٤- طريقة ليبيرمان لتقدير الكوليسترول الكلي :

حيث تبني فكرتها على ترسيب البروتين أولاً بـ حمض (S alfo
salicylic) المذاب في حمض الخليك المركز ثم يتفاعل الكوليسترول مع
أنتريد حمض الخليك في وجود حمض الكبريتيك المركز معطياً لون
اخضر مزرق حيث يؤخذ ٠.٢ ملل مصلى ويضاف إليه ١ ملل حمض
السلفوساليسيليك (S alfo salicylic) (و المجهر بأذابة في ١٢ جم من
الحمض في ٢٥٠ ملل حمض خليك تلجى) ثم ٣ ملل أنتريد حمض
الخليك ويرج جيداً ويوضع في حمام مائي بارد ثم يضاف إليه ٠.٥ ملل
حمض كبريتيك مركز ويرج جيداً ثم يعاد للحمام مرة أخرى بمكان مظلم

٢٠/ دقيقة وتُقاس شدة اللون المتكون (أخضر مزرق) على طول موجى ٦٣٠ نانوميتر ، أما الأنبوب القياسى فيؤخذ ٠,٢ ملل من المحلول القياسى والمحمض بإذابة ٢٠٠ مللج/ ١٠٠ حمض خليك أى أن ١ ملل يحتوى على ٢ مللج ويكمل كما سبق . أما الأنبوب البلاتك فيؤخذ ١,٢ ملل من حمض الثيوساليسيليك، ٣ ملل اندريد الخليك ملل حمض الكبريتيك المركز .

محتوى الكوليسترول مللج / ١٠٠ ملل مصل =

$$100 \times 1,0 \times 0,4 \times \text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}$$

الكثافة اللونية لأنبوب القياس

$$= 200 \times \text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}$$

الكثافة اللونية لأنبوب القياس

٣-٣-٦-٥ - تقدير محتوى الكوليسترول الكلى

حيث تبني أساس فكرتها على تفاعل الكوليسترول مع حمض الخليك التلجى وأندريد حمض الكبريتيك فيؤخذ ٦ ملل من جوهر الخليك التلجى وأندريد حمض الكبريتيك المركز (١ : ٢ : ١) بأنبوب ثم يضاف إليها ٠,٣ ملل مصل وترج جيدا وتترك بمكان مظلم ٢٠ د ثم تقاس كثافة اللون الاخضر المتكون على طول موجى ٦٥٠ نانوميتر . ويجهز انبوب قياسى بأخذ ٠,٣ ملل من المحلول (المجهز بإذابة ١٠٠ مللج كوليسترول / ١٠٠ ملل حمض خليك والمحتوية على ٠,٣ مللج كوليسترول) ويضاف إليها ٦ ملل من الجوهر السابق وتوضع بمكان مظلم بعد الرج لمدة ٢٠ دقيقة ثم تقاس على طول موجى ٦٥٠ نانوميتر. ويؤخذ بأنبوب بلاك ٠,٣ ملل حمض خليك ثم يضاف ٦ ملل من الجوهر وترج جيدا وتوضع بمكان مظلم ثم تقاس على طول موجى ٦٥٠ نانوميتر.

محتوى الكوليسترول (مللج / ١٠٠ ملل مصل) =

$$100 \times 1,0 \times 0,3 / 0,3 \times \text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}$$

الكثافة اللونية لأنبوب القياس

$$= 100 \times \text{الكثافة اللونية لأنبوب العينة}$$

الكثافة اللونية لأنبوب القياس

٣-٦-٢-٦- تقدير محتوى السيفالين كوليسترول بالمصل :

حيث يؤخذ ٠.٢ ملل مصل حديث بأنبوب ويضاف إليه ٤ ملل مصل فسيولوجي (كلوريد صوديوم ٠.٩ %). ثم ١ ملل مستحلب سيفالين كوليسترول (المجهز بإذابة ١٠٠ مللج سيفالين ، ٣٠٠ ملل كوليسترول في ٨ ملل اثير) ثم يؤخذ ١ ملل منه ببطيء مع الرج المستمر الى ٣٥ ملل ماء مقطر مسخن لدرجة ٦٥ - ٩٠ درجة مئوية ثم يسخن ببطيء للغليان ويترك ليصير حجم ٣٠ ملل فيظهر مستحلب شفاف راق ثم يبرد لدرجة حرارة المعمل ويرج جيدا ويترك ٢٤ - ٤٨ ساعة بالظلام فتلاحظ عكارة (في حالة التهاب الكبد أو تندهن الكبد لتعطي).

٣-٧-٢- محتوى السكر بالدم (Determination of Glucose content):

تشكل النسبة المئوية الجلوكوز بالدم أعلى نسبة للسكريات الموجودة حيث يكون الكبد مصدرة الوحيد لتفكك الجليكوجين (الجليكوليس Glycolysis) تفككا مائيا بملامسة انزيم الفوسفوريلاز (Phosphorylase) (حيث تبيلغ ٦٥ - ٩٥ مللج / ١٠٠ ملل دم بشري). وتبنى فكرة التقدير على أساس تفاعل السكريات الالاهنية مع الأورثوتولويدين بعد ترسيب البروتين الكلى فيعطى محلول أزرق مخضر يثبت بإضافة الثيويوريا (Thiourea: $\text{NH}_2\text{-S-NH}_2$) فى نفس الوقت تمنع حدوث أكسدة الأمين بالهواء الجوى حيث يؤخذ ٠.٦ ملل دم ويضاف إليه ٥٠٤ ملل ترأى كلورو استيك (٣%) وترج جيدا وبعد ١٠ دقائق تطرد مركزيا ٥٠٠ لفة/د. ثم يؤخذ ١ ملل (أو ملل دم) ويضاف إليه الأورثوتولويدين (١.٥ جم ثيوريا فى ٩٤٠ ملل حمض خليك تلجى ثم ٦٠ ملل أورثوتولويدين وترج وتحفظ بزجاجة بنية معتمة ٥ يوم قبل الاستعمال ويبقى صالح للاستعمال ٥ شهر) ثم تسخن الأنبوب ١٠ دقائق فى حمام مائى لتكون اللون الذى يقاس على ٦٥٠ نانوميتر ، ويقاس كذلك البلاتك المجسوى على ١ ملل ماء مقطر و الأنبوب القياسى المحتوى على ٠.١ مللج جلوكوز

كمية السكر بالمللج / ١٠٠ ملل دم =

$$\frac{\text{الكثافة الضوئية لأنبوب العينة}}{100 \times 1.0 \times 0.1} \times \text{الكثافة الضوئية لأنبوب العيارى}$$

الكثافة الضوئية لأنبوب العيارى

$$= \frac{\text{الكثافة الضوئية لأنبوب العينة}}{100}$$

الكثافة الضوئية لأنبوب العيارى

٣-٧-١- بطريفة فولين :

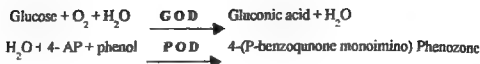
تبنى فكرتها على أساس ترسيب كبريتات النحاس بصورة اكسيد نحاس بوسط قلوى بعد ترسيب البروتين حيث يتفاعل مع حمض فوسفوموليبيديك فيكون معقد ازرق يتناسب شدته كثافة طرديا مع التركيز لأكسيد النحاس وتتناسب طرديا في نفس الوقت مع تركيز السكر بالدم حيث يؤخذ بأنبوب سبق غسله بمحلول كلوريد صوديوم مخفف لمنع حدوث التخالل ٠,٥ ملل دم أو مصبل ثم يضاف إليها ٣,٥ ملل ماء ثم ٠,٥ ملل نتجستات الصوديوم (١٠%) ثم ٠,٥ ملل حمض كبريتيك ترج جيدا وتترك وتترشح . ثم يؤخذ منها ١ ملل من الراشح (٠,١ ملل دم) ثم يضاف إليها ١ ملل كبريتات نحاس قلوية (١) ٥٠ جم كربونات صوديوم لامائية ، ٥٠ جم طرطرات ، ٤ جم بيكربونات صوديوم ، ٤٠٠ جم كربونات صوديوم فى لتر ماء وتذاب جيدا ثم تكمل الى ٢ لتر ماء ، (ب) ١٥٠ جم كبريتات نحاس مائية تذاب فى الماء ويكمل الحجم الى لتر ثم يضاف ٠,٥ ملل حمض كبريتيك مركز حيث يؤخذ ٤ ملل من (ا) وتكمل للتر من (ب) وترج الأنبوب جيدا ثم توضع بحمام مائى ٧/ دقائق ثم تخرج وتبرد وتضاف إليها ١ ملل حمض فوسفوموليبيديك (٣٥) جم من حمض الموليبيديك و ٥ جم نتجستات صوديوم فى ٢٠٠ ملل هيدروكسيد صوديوم (١٠%) ثم يضاف إليها ٢٠٠ ملل ماء وتغلى على النار ٣٠-٤٠ دقيقة لطرد النشا ثم تبرد وتكفل لدورق معيولى ٥٠٠ ملل ثم يضاف ١٢,٥ ملل حمض فوسفوريك كثافة ١,٧٥ ثم يكمل الحجم بالماء المقطر حتى ٥٠٠ ملل ثم يعاد للحمام المائى/٣ دقيقة ثم تبرد ويضاف ١٠٠ ملل وترج بشدة ويقاس اللون على طول موجى ٤٢٠ نانوميتر (مقابل البلاتك المحتوى على الماء المقطر والأنبوب المعارى المحتوى على ٠,١ ملل جلوكونز).

كمية الجلوكونز/ملل/١٠٠ ملل دم =

$$100 \times 0.1 / 0.1 \times 0.1 \times \text{الكتلة اللونية للعينه} - 100 \times \text{الكتلة اللونية للعينه} = \text{الكتلة اللونية للمعارى}$$

٣-٧-٢- طريقة تقدير الجلوكونز أنزيميا :

حيث تجرى باكسدة الجلوكونز بإيزيم جلوكونز أكسيديز (COD) فينتج حمض الجلوكونيك (Gluconic acid) وفوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2).



حيث ناتج الأكسدة المزدوج يعطى لون الفراولة الأحمر الثابت والمقاس على طول موجى ٥٠٥ نانوميتر . فيؤخذ ٠,٤ ملل كبريتات زنك ٥% ثم ٠,٤ ملل هيدروكسيد صوديوم ٠,٣ عيارى ثم ٠,١ ملل كلوريد صوديوم ٠,٩% وترج جيدا ثم يضاف ٠,١ ملل دم وترج جيدا وترشح (أو تطرد مركزيا). ثم يؤخذ ١ ملل من الطبق الرائقة (الواشحة) ويضاف إليها ٣ ملل من محلول دسكول الأنزيم GOD (المجهز بإذابة ٠,٥ جم من مستحضر الأنزيم الجاف فى ٨٠ ملل من محلول منظم (s=pH) حيث يؤخذ ٣ جم حمض الخليك ، ٠,١٥ مول + ٧ جم ٠,١٥ مول خلات صوديوم ، ١٧,٧ جم خلات صوديوم فى لتر ماء مقطر) ثم يضاف إليها ٥ ملل من محلول الأنزيم (المجهز بإذابة ٢٠ مللج بلورات المستحضر الأنزيمى فى ١٠٠ ملل من محلول المنظم السابق وترج جيدا ثم يضاف إليها ١ ملل أوزثوتولويدين ويكمل الحجم إلى ١٠٠ ملل بمحلول مقطر). ثم تقرأ الكثافة اللونية بعد ١٠ دقائق على طول موجى ٦٢٥ نانوميتر مقارنة بالأنبوب القياسى (١ ملل جلوكوز ٠,١ ملل فى محلول حمض البنزويك ٠,٣%) مقارنة بالبلانك المحتوى على الماء.

كمية الجلوكوز (مللج/١٠٠ملل دم) = $100 \times \frac{1}{0,1} \times \text{الكثافة اللونية للأنبوب العينة}$

الكثافة اللونية للأنبوب القياسى

ملحقات

ملحق رقم (١)

مواد ملوثة خاملة ذات تأثيرات
سامة

مواد ملوثة خاملة ذات تأثيرات سامة

=====

اُختيرت بناءً على تأثيراتها المعاكسة على الصحة
(خاصة التأثيرات السرطانية و التأثيرات المعاكسة على التناسل
والتأثيرات السامة العصبية المزمنة -وتلف الكبد و الكلى-) من قبل
وكالة حماية البيئة الأمريكية (US EPA).

مواد خامله کمترین خطر (Minimum Risks)	مواد خامله لها لمكفية السمية (ذات لاوليه للاختبار) (Potentially Toxic)	مواد خامله مخيفه بالسمية (Toxicological Concern)
بيوتيل ميثيلكريلات ميثيل ميتا كريات داي كلورو انيلين- ٢,٥ داي كلورو انيلين- ٣,٤ داي كلورو انيلين- ٣,٥ داي كلورو انيلين- ٤,٢ داي كلورو انيلين- ٦,٢ داي فينيل ايشر تراي كلورو تراي فلورو ايثان تراي كلورو فلورو ايثان داي كلورو داي فلورو ميثان داي كلورو تترافلورو ايثان بيوتوكسي- ٢-جروپتول- ١ ميثوكسي- ٢-جروپتول- ١ بروبيلين جليكول مونو بيوتيل ايشر تراي بروپيلين جليكول مونو ايشر ميثيل ايسوبوتيل ايسيد ميثيل ايسوبوتيل ايسيد ميثيل ايشل كيتو ايسيد مونوكلورو بنزين نيتروميثان تولوين توليل نراي ازلول پتروتراي ازلول- ١,٢,٣	بيوتيل بنزيل فينالات داي بيوتيل فينالات داي ايشل فينالات داي ميثيل فينالات داي نوكتيل فينالات كلورو تولوين- ٢ اورثو، پارا، ميتا كروزول ميكلوهكسانون اورثو- داي كلورو بنزين داي ايثيلين جليكول مونو بيوتيل ايشر بيوتيل كاريبتول داي ايثيلين جليكول مونو ايشل ايشر كلوريبتول داي ايثيلين جليكول مونو ميثيل ايشر ميثيل كاريبتول داي بروپيلين جليكول مونو ميثيل ايشر بيوتوكسي- ١ ايشل- ٢ ايشل ايشل بيوتوكسي- ٢-جروپتول- ١ بيوتوكسي- ٢-جروپتول- ١	انيلين اثيرات الاسيتوس بنزين ديول ١,٤ مركبات الكا مبيوم رابع كلوريد الكريون كلوروفورم يادا- داي كلورو بنزين داي ايثيل ميسيل اديبات داي كلورو بروپان- ١,٢ داي ميثيل فورمليد ايبكلورو هيدرين ايتوكسي ايتول ايتول ايتوكسي ايسيد ايتيلين كلوريد ايتيلين جليكول مونوميثيل ايشر ايشل اكريلات ن- هكسان هيدرازين ايزوفورون مركبات الرصاص اخنسر المالاكيت ميثيل-ن-بيوتيل كيتون ميثيل كلوريد ميثيلين كلوريد فينولات- فينيل فينول بيروكلو ايثيلين بروبيلين ايسيد الديريزيات والبيروثريدات رودامين ب داي كرومات الصوديوم تولوين داي ايسوسيفلات تراي كلورو ايثان- ١,٢,٣ تراي بيوتيل تين ايسيد تراي كلورو ايثيلين تراي كريسول فوسفات تراي اورتو كريسول فوسفات

ملحق رقم (٢)

تقسيم المبيدات تبعاً للسمية الحادة
عن طريق الفم

تاسیسات المیوئیات حقیقا لمستویات سمیتها

1508	میوئیات عجمه الحسیه	1509	میوئیات قریه الحسیه	1509	میوئیات ماریه الحسیه	1508	میوئیات خدیجه الحسیه
(kg)	(kg)	(kg)	(kg)	(kg)	(kg)	(kg)	(kg)
8170	میوئیات حشریه بیمال (افزونی)	500	کربارک (سای)	52.8	میوئیات حشریه بیمال (افزونی)	1	کربارک (سای)
10000	کربولیت کریومیت	540	سینکس (بکافور)	55	کربولیت کریومیت	1.2	سینکس (بکافور)
10800	کربولیت کریومیت	553	کربولیت (بکافور)	56	کربولیت کریومیت	2	کربولیت (بکافور)
14700	کربولیت کریومیت	600	کربولیت (بکافور)	66	کربولیت کریومیت	2	کربولیت (بکافور)
		600	کربولیت (بکافور)	66	کربولیت کریومیت	2.5	کربولیت (بکافور)
		648	کربولیت (بکافور)	60	کربولیت کریومیت	2.8	کربولیت (بکافور)
		770	کربولیت (بکافور)	61.5	کربولیت کریومیت	3.5	کربولیت (بکافور)
		809	کربولیت (بکافور)	65	کربولیت کریومیت	3.7	کربولیت (بکافور)
		868	کربولیت (بکافور)	66	کربولیت کریومیت	5.4	کربولیت (بکافور)
		920	کربولیت (بکافور)	69	کربولیت کریومیت	7	کربولیت (بکافور)
		960	کربولیت (بکافور)	74	کربولیت کریومیت	7	کربولیت (بکافور)
		1000	کربولیت (بکافور)	75	کربولیت کریومیت	8.9	کربولیت (بکافور)
		1020	کربولیت (بکافور)	80	کربولیت کریومیت	8.9	کربولیت (بکافور)
		1378	کربولیت (بکافور)	90	کربولیت کریومیت	9	کربولیت (بکافور)
		1440	کربولیت (بکافور)	95	کربولیت کریومیت	9	کربولیت (بکافور)
		1500	کربولیت (بکافور)	97	کربولیت کریومیت	10	کربولیت (بکافور)
				100	کربولیت کریومیت	11	کربولیت (بکافور)
				107	کربولیت کریومیت	11	کربولیت (بکافور)
				110	کربولیت کریومیت	13	کربولیت (بکافور)
				114	کربولیت کریومیت	13	کربولیت (بکافور)
				120	کربولیت کریومیت	15	کربولیت (بکافور)
				125	کربولیت کریومیت	17	کربولیت (بکافور)
				125	کربولیت کریومیت	17.5	کربولیت (بکافور)
				127	کربولیت کریومیت	18.9	کربولیت (بکافور)
				132	کربولیت کریومیت	19	کربولیت (بکافور)
				140	کربولیت کریومیت	20	کربولیت (بکافور)
				143	کربولیت کریومیت	20	کربولیت (بکافور)
				147	کربولیت کریومیت	20	کربولیت (بکافور)
				180	کربولیت کریومیت	20	کربولیت (بکافور)
				170	کربولیت کریومیت	22	کربولیت (بکافور)
				206	کربولیت کریومیت	22	کربولیت (بکافور)
				209	کربولیت کریومیت	28	کربولیت (بکافور)
				250	کربولیت کریومیت	28	کربولیت (بکافور)
				250	کربولیت کریومیت	30	کربولیت (بکافور)
				250	کربولیت کریومیت	30	کربولیت (بکافور)
				250	کربولیت کریومیت	31	کربولیت (بکافور)
				270	کربولیت کریومیت	32	کربولیت (بکافور)
				300	کربولیت کریومیت	36	کربولیت (بکافور)
				300	کربولیت کریومیت	37.5	کربولیت (بکافور)
				300	کربولیت کریومیت	43	کربولیت (بکافور)
				300	کربولیت کریومیت	45	کربولیت (بکافور)
				400	کربولیت کریومیت	80	کربولیت (بکافور)
				411	کربولیت کریومیت	80	کربولیت (بکافور)
				421	کربولیت کریومیت		کربولیت (بکافور)
				430	کربولیت کریومیت		کربولیت (بکافور)
				450	کربولیت کریومیت		کربولیت (بکافور)
				451	کربولیت کریومیت		کربولیت (بکافور)
				457	کربولیت کریومیت		کربولیت (بکافور)
				466	کربولیت کریومیت		کربولیت (بکافور)

المصطلحات

(A)		
abesia	عدم القدرة على المشي	التكل
abdomen	بطن - جوف	التجمع
achleation	التظلم	الم مبرح (حك)
abnormal living embryo	الجنين الحي المشوه	A/G ratio albumin / globulin ratio
abscess	خراج	نسبة الألبومين للجلوبولين
absorption	الامتصاص	agricultural chemicals
acaricide	مبيد لكاروس	الكيمولبت الزراعية
acceleration of maturation	إسراع النراج	air pollution
acceptable daily intake (ADI)	الحد اليومي المسموح بتناوله	alimentary canal
acceptable daily intake for man (ADI)	الحد اليومي المسموح للامسان بتناوله	alkaline phosphatase
accidental residue	المخلفات العرضية	allergic inflammation
acetamide	الاسيتاميد	analogue
acidophilic	محب للأحماض	anasarca
acidosis	الحامضى (الحموضة)	anatoxin
acting site	موضع التأثير	anemia
actinomyces	الأكاتينومييس	anesthesia
activated carbon	الكربون المنشط	anesthetize
activation	تنشيط	anorexia
active ingredient(a.i.)	مادة فعالة	antagonism
acute ingestion	التسمم الحاد عن طريق الفم	anthrax
acute intoxication	التسمم الحاد	antibiotic
acute necrosis	الضرر المرضى الحاد	antibody
acute poisoning	التسمم الحاد	antitoxin
acute toxicity	السمية الحادة	anus
adaptability	التكيف	applicable concentration
additive	إضافى	application dosage
adenoma	ورم غدى	aromatic ring
adenitis	التهاب الغدة الغدية	arteriosclerosis
adipose tissue	نسيج دهنى	artery
adrenal cortex	قشرة الكلى	asthma
adrenal gland	غدة فوق الكلية	ataxia
adult	بالغ	atomy
aerobic	هوائى	atrophy
		atropine
		autointoxication
		autonomic nervous system function
		أوتونمية اللا لاردية للجهاز العصبى
		autopsy
		تشرىح الجثة

(B)

bacteriostatic action	كبح نمو البكتيريا دون قتلها	biotic potential	الاقتراب الحيوي
behavior pattern	نمط السلوك	birth rate	معدل الولادة
bile	الصعواء	bladder	المثانة
bilirubin	البيروبين	bleeding	الانزاف
bio-active compound	مركب ذو نشاط حيوي	blood urea nitrogen (BUN)	نتروجين يوريا الدم
biossasy	احتياط حيوي	body weight increase	زيادة وزن الجسم
biochemical examination	الفحص الحيوي الكيمياء	bone marrow	نخاع العظام
biodegradation	الانحلال الحيوي	bradycardia	بطء القلب
biological activity	النشاط الحيوي	brain	الدماغ
biological assay method	طريقة التقييم الحيوي	breakdown	التحطم
biological breakdown	الهدم الحيوي	bronchitis	الالتهاب الشعبي
biological concentration	التركيز الحيوي	bronchus	شعبة القصبة الهوائية
biological magnification	التضخم الحيوي	bulle	بثرة
biosynthesis	التخليق الحيوي	by-product	المنتج الثانوي
biopsy	استئصال نميج من الجسد الحي للفحص المجهرى		

(C)

caecum	المسحان الاعور	cirrhosis of the liver	تليف الكبدى
cancer	السرطان	classification	تقسيم - تصنيف
carbamate insecticide	مبيد كارباماتى	clinical symptom	الاعراض المرضية للتشميسية
carbohydrate metabolism	تمثيل الكربوهيدرات	colon	القولون
carcinogenesis	تكوين السرطان	coma	غيبوبة
carcinogenicity	محدث السرطان (السرطنة)	conditional acceptable daily intake	الحد اليومي المشروط المسموح بتقلوه
carcinogens	مواد محدثة للسرطان (مسرطنة)	congestion	احتقان
carrier	مادة حاملة	conjugation	الاقتران
causative agent	علل مسبب	constipation	الاتساج
cell infiltration	ترشيح خلوى (ترشح ، نضج)	convulsive seizure	نوبة تشنجية
central nervous system	الجهاز العصبي المركزي	corrosion	تآكل
cerebrum (cerebral)	الدماغ	corrosive poison	سم يحدث التآكل
chemical decomposition	التحلل الكيماوى	cortex	القشرة - اللحاء
cholesterol	كوليستيرول	critical period	الفترة الحرجة
cholinesterase	ايزيم الكولين استرازيد	cross sensitivity	الحساسية المتفركة
chronic poisoning	التسمم المزمن	curative effect	تأثير العلاجى
chronic toxicity	السمية المزمنة	cyanosis	ازرقاق البشرة
cilia	أهداب	cust	حوصلة
ciliary body	جسم هدبى		

(D)

dead embryo	الجنين الميت	diarrhea	الاسهال
decarboxylation	فقد مجموعة الكربوكسيل	diffusion	الانتشار
decomposition	التحلل	diffusion coefficient	معامل الانتشار
decomposition product	نتج التحلل	digestive canal	القناة الهضمية
defecation	تصفيحة	digestive system	الجهاز الهضمي
degeneration	تحلل - هلاك	diluent	مادة خافضة
degradation	تدهور	dilution	تخفيف
degradation product	نتج التدهور	dilution ratio	معدل التخفيف
degradative pathway	مسار التدهور	dissociation factor	عامل التفكك
delayed action	الفعل المتأخر	distribution	توزيع
deposit	الراسب - المادة المتخلفة	disturbances of function	اضطرابات وظيفية
deposit distribution	توزيع الراسب	dizziness	دوار - دوخة
deposit efficiency	كفاءة الاستقرار للراسب	donator	مفتح
deposition	الاستقرار	dosage	تجريع
deposit ratio	معدل الترسب	dose	الجرعة
depression	خفض - هبوط	driveling	مبوللة اللعاب
desorption	الاتفكك	duodenum	المعى الاثني عشر
detoxication	فقد السمية	duration of exposure	دولم مدة للتعرض
detoxication method	طريقة ازالة السمية	dyspepsia	سوء الهضم
diabetes mellitus	داء البول السكري	dysphagia	عسر البلع
diagnosis	التشخيص	dyspnea	عسر التنفس

(E)

ecosystem	النظام البيئي	erythrocyte	الكرية الحمراء
edema	الاستسقاء	esophagus	المريء
electric charge	شحنة كهربية	esterase	استيراز (انزيمات تحلل الاستر)
electron transport system	نظام نقل الالكترونات	estimated dose	الجرعة المستنتجة
elimination	ازالة	exciting cause	سبب اليهاج
elution	ازالة - تحريك	exciters	مبززات الجسم (الحرق - البول)
endotoxin	سم داخلي المنشأ	exotoxin	سم خارجي
environmental poisoning	التسمم البيئي	external residue	المخلفات الخارجية
environmental contamination (Pollution)	التلوث البيئي	external symptom	الاعراض الخارجية
enzyme system	النظام الانزيمي	extraction	الاستخلاص
eosinocyte	خلايا خلية الدمع بلانوسين	extremely poisonous substance	مادة في غاية السمية
epithelium	النسيج المبطن (الخلالي)	extremity	أقصى درجات الحالة
epoxidation	فوق الاكسدة	extrinsic factor	عامل خارجي - عامل عرضي
erosion	تآكل		

(F)

fatal dose	جرعة مميتة	final body weight	وزن الجسم النهائي
fatty degeneration	نحلل الدهون	foamy	رغوي
fatty liver	كبد دهني (الكبد الدهني)	focal	بؤري
fauna	مجموعة الكائنات الحية	food chain	السلسلة الغذائية
female	أنثى	food intake	الغذاء المتناول
fibrinous	أليف	forced ingestion	هضم اضطراري
fibroma	الورم الليفى	fraction	كسرة - جزء
fibrosis	التليف	fungicidal action	القتل ضد العفريات

(G)

gall	صفراء	glutamic pyruvic transaminase (GPT)	جلوتاميك بيروفيك ترانس آمينيز
gall bladder	الدموعة الصفراوية	glycogen	جليكوجين
gastric irrigation	الغسيل المعدى	granulocyte	خولة حبيبية
gastric lavage	غسل معدى	granuloma	الورم الحبيبي
gastritis	التهاب المعدة	gross examination	فحص شمل
gastrointestinal	معد معوى	guinea - pig	غزير غينيا
general action	العمل العام		
glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)	جلوتاميك أوكسالوإيتيك ترانس آمينيز		

(H)

haemolysis	تحلل كرات الدم	hydrophile-lipophil balance	التوازن المائي الدهني
half-life interval	نصف فترة الحيلة	hydrophilic property	صفات حب الماء
hamster	الهمستر (حيوان من القوارض)	hydrophobic property	صفات حب الدهون
headache	الصداع	hydroxylation	الهيدروكسلة
heart	قلب	hydroxy group	مجموعة الأيدروكسيل
hematocrit (HCT)	راسب دموى (هيماتوكريت)	hyperemia	احتقان
	(محتويات خلوية في الدم)	hyperergy	فرط الحساسية
hematological finding	نتيجة مكونات الدم	hyperplasia	فرط التكون - فرط الاستساع
hemoglobin	هيموجلوبين - خضبل الدم	hypersensitiveness	فرط الحساسية
hemolysis	تحلل الدم - زوال الخضبل	hypertention	فرط التوتر
hemorrhage	نزف دموى	hypertrophy	فرط - تضخم
hepatic function	وظيفة كبدية	hypoergy	ضعف التجاوب
hepatitis	التهاب كبدى	hypofunction	ضعف التشغيل
hormone	هورمون	hypoglycemic state	حالة نقص سكر الدم
hydrolysate	منحل بالماء (هيدروليزات)	hypotension	انخفاض ضغط الدم
hydrolysis	التحلل المائى		

(I)

icterus	يرقان - صفار	internal residue	بقايا داخلية
identification	تعريف	intestinal flora	كائنات المعى التليقية
ileum	القولنج	intestine	معى
immunity	مناعة	intoxication	اتسمم - زيادة السمية
inactivation	تسليط التثليل	intrinsic factor	عامل داخلي
incidence	حدوث - ورود	inversion	اقلاب
inert	خامل	in vitro	خارج الانسجة الحية (فى الانابيب)
infiltrate	يرشح - وشاحة	in vitro metabolic activation assay	تقدير التثليل التمثلي خارج الجسم
ingestion	ابتلاع	in vivo	فى الجسم الحي
inhibition	تثبيط	irritable	قابل للتثيرة (للاثارة)
injection	حقن	isolation	عزل
inorganic pesticide	مبيد غير عضوى	isomer	مشابه
in situ	فى موضعة	isozyme	شبيه الانزيم
insulin	انسولين		
intermediate metabolite	ناتج تسليط وسيط		

(J)

jaundice	يرقان	joint action	الفعل المشترك
----------	-------	--------------	---------------

(K)

keratin	كيراتين - مادة قرنية	kidney damage	تلف الكلى
kidney	كلية		

(L)

laboratory test	اختبار معلى	lethal synthesis	الجرعة لانسجة القاتلة (ج. ق.)
lacrimation	تدمع	leucocyte	تخليق مبيوت
large intestine	المعى الغليظ	leukemia	الكرية البيضاء
larynx	الحنجرة	leukopenia	لوكريميا - ابيضاض الدم
latent poisoning	تسمم متلغز	life cycle	نقص كريات الدم البيضاء
LDH=lactic dehydrogenase	لاكتيك ديهيدروجنايز	lipid tissue	دورة الحياة
leakage	التسرب	lipophilic property	نسج دهني
lesion	ضرر	liver	صفات الحب للدهون
lethal concentration	تركيز قاتل	liver cirrhosis	الكبد
lethal dosage	جرعة قاتلة	local action	تأليف الكبد
lethal dose 50 (LD 50)		long-term toxicity test	الفعل المزمعي
			سمية طويلة الامد

(M)

main cause	السبب الرئيسي	mild case	حالة معتدلة (غير حادة)
main effect	التأثير الرئيسي	minimum detectable amount	أقل كمية يمكن تقديرها
male	ذكر	minimum inhibitory concentration (MIC)	أقل تركيز يحدث تثبيط
malformation	تشوه	minimum toxic level	أقل مستوى سام
malignancy	ورم خبيث	miosis	انقسام منصف
mammary	ثدي	mitochondria	ميتوكوندريا (الحبيبات الحيطية)
maximal dose	الجرعة القصوى	mixture	مخلوط
maximum allowable concentration (MAC)	أقصى تركيز مسموح به	mode of action	طريقة أو كيفية العمل
maximum no-effect level (MNL)	أقصى مستوى عدم الأثر	moderate case	حالة متوسطة
maximum tolerated dose	أقصى جرعة يمكن تحملها	molecular weight	الوزن الجزيئي
membrane damage	تخطيط الغشاء	monkey	قرد
mesentery	المساريقا	mortality	موت
mesoderm	الطبقة المتوسطة	motility	حركة
metabolic product	ناتج أيضي (ناتج تمثيلي)	motoric paralysis	شلل حركي
metabolism	التمثيل (الأيض)	mouse	فأر
metabolite	ناتج تمثيل	mucosa	الغشاء المخاطي
metaplasia	التبدل الكامل (التمثيل)	mucous membrane	الغشاء المخاطي
methylation	المعالجة بالميثيل - الميثلة	mutagenesis	التبدل الخافئ - تكثير الطفرات
micelle	تجمعات جزيئية (المصبل)	mutagenic	مسبب التبدل الخافئ - طفرى
microsome	ميكروسوم	mutation frequency	معدل التبدل
		mycoplasma	ميكوبلازما

(N)

nausea	غثول - دوار	neutrocyte	خلية متعادلة
necrosis	موت موضعي - التفتقر	no effect level	المعنى عدم الأثر
necropsy = autopsy	تفريح الجثة بعد الوفاة	noxious gass	غاز ضار بالصحة
necropsy finding	نتيجة تفريح الجثة	nucleophilic reaction	تفاعل محب للنواة
neoplasm	ورم	nuisance threshold	حد الأزعاج
nervous system	الجهاز العصبي		

(O)

oral administration	المعطلة عن طريق الفم	ostium	الفجوة
oral toxicity	السمية عن طريق الفم (التعللي)	outbreak	انفجار (لأسلة شديدة)
organ affinity	التوافق العضوي	oxidation	الأكسدة
ostiole	فتحة - ثغرة	oxidant	مادة مؤكسدة

(P)

palpitation	خفقان القلب بسرعة	phenol sulfonphthalein excretion (PSP)	إخراج الفينول سلفونفثالين
pancreas	بنكرياس	photolysis	إحتلال بالضوء
pancreatitis	التهاب البنكرياس	photoreduction	اختزال ضوئي
paralysis	شلل	photosynthesis	تخليق الضوء ضوئي
[parasecretion	فرط الإفراز	physiological active substance	مادة نشطة
parasympathetic nervous system	الجهاز العصبي الباراسمبثوي	pinocytosis	شظايم
parenchyma	البرنشيمة - النسيج الحشوي	plasma	البلازما
parent compound	مركب أبوي	poison	سم
pathological finding	الظواهر المرضية	poisoning from agricultural chemicals	التسمم من الكيماويات الزراعية
pathological physiology	فسيولوجيا الأمراض	poisoning mechanism	ميكانيكية التسمم
penetration	نفقية	poisonous substance	مادة مسممة
periodicity	دورية	pollution	تلوث
period of half decay	نصف فترة الفساد	portal vein	وريد بابي
peripheral nervous system	الجهاز العصبي الطرفي	potentiated toxicity	سمية كائنة
peritoneal cavity	التجويف البيريتوني	pregnancy rate	معدل الحمل - (الحمل)
peritoneum	البيريتون	pregnancy term	نوع الحمل
peritonitis	التهاب البيريتون	pregnant	حامل - حبال
permissible level	الحد المسموح به	premature beat	دقة غير كاملة
pesticide pollution	تلوث بالمبيدات	prenatal method	طريقة قبل الولادة
pesticide poisoning	التسمم بالمبيدات	preventive effect	تأثير وقائي
pesticide residue	مخلفات المبيدات	primer effect	تأثير أولي
phagocytosis	ابتلاع - باصة	probable safe intake for	حد الأمان المحتمل عن
pharmacological action	الفعل الدوائي	proctitis	التهاب المستقيم
pharynx	البلعوم	proliferation	تضاعف (تكاثر) - تزايد
phenobarbital	فينوباربیتال	prostate	غدة البروستاتا
prolonged action	الفعل طويل الأثر	purity	نقاوة
protoplasmic poison	سم بروتوبلازمي		
pylorus	فتحة البواب		

(Q)

quadriradial	رباعي الأضلاع	quick action	الفعل السريع
--------------	---------------	--------------	--------------

(R)

rabbit	أرنب	rapid action	الفعل السريع
recommended concentra- tion	التركيز الموصى به	recovery	استرجاع
rectum	المستقيم	red blood cell(RBC)	كرية دموية حمراء
redness	احمرار	repeated application	معللة متكررة
remedy	علاج أو دواء	residual effectiveness	ففاعليته الباقية للمخلفات
reproducibility	تكرار حدوث	residue	مخلفات
	الظاهرة تحت نفس الظروف	reflex	فعل انعكاسي
residual toxicity	سمية المخلفات	reversible	معكوس (مقلوب)
		rhesus monkey	قرود هندي صغير الفيل

(S)

safety evaluation	تقييم الأمان	safety factor	عامل الأمان
safety margin	حد الأمان	salivary gland	الغدة اللعابية
salivation	الفريل (اللعاب)	sclerosis	تصلب الأنسجة
scoliosis	الجنف (الزور)	screening	فحص جماعي (اختبارات للتمييز والمقارنة)
secretion	الفرز	selective absorption	الامتصاص الاختياري
sensitivity	حساسيه	sensitization	استحساس
serous	مغلي القوام	serum	مصل
shape	شكل	side-effect	تأثير جانبي
significant difference	اختلاف مغزوي	single active ingredient	ماده فعلة مفردة
sinuses	جيوب	sit of action	مكان التأثير
size	حجم	skeletal muscle	عضله هيكلية
skin	الجلد	skin irritation	هياج الجلد
slow action	فعل بطئ	small intestine	الأمي الاوسط
smooth muscle	عضله ناعمة (ملماه)	solubility	الذوبان
solubilization	الذوبانيه	solution	محلول
solvent	مذيب	somatic nervous system	الجهز العصبي البدني
species difference	اختلاف الأنواع	specific activity	النشاط المتخصص
specific antagonist	مضاد متخصص	specified poisonous substance	ماده ذات سمية متخصصة
sphincter	الحبل العضلي		
splenitis	التهاب الطحال	spleen	الطحال
sputum	بصق	spontaneous revertant	ارتداد لحظي
stability	ثبات	standard substance	ماده قياسية
starvation	تجويع (الجوع)	stasis	الركود الدموي أو المعوي
steric hindrance	اعاقه تأثيريه (فراغيه)	stimulation	تنبيه (تحفيز)
stomach	معدة	stomach poison	سم معدي

strain	سلالة	stripping=extracting operation	عملية الاستخلاص
stroma	المدى (تجميع حاتم)	structure-selective toxicity	السمية الاختيارية وعلاقتها بالتركيب الكيميائي
sub-acute toxicity	سمية تحت حادة	sub-chronic toxicity	سمية تحت مزمنة
subcutaneous injection (s.c.)	حقن تحت الجلد	substrate	مادة تفاعل
surface active agent	مادة ذات نشاط سطحي	surface tension	الجنسب السطحي
survival time	فترة البقاء	surviving animal	حيوان حي
susceptibility	الحساسية	swelling	انتفاخ
synapse	اتصال	syndrome	الترنلن (ظهور)
synergism	تنشيط		اعراض مرضية في اى وقت
systemic action	الفعل الجهازى	synergist	مادة منشطة
systemic effect	التأثير الجهازى		

(T)

target organ	هدف	tolerance of pesticide residue	تحمل مخلفات المبيدات
temporary acceptable	الحد اليوسى المؤقت	tolerance level	ممنوى التحمل
temporary action	الفعل اليوسى	tonus	توتر
teratogenic	مادة محنة التشوهات الخلقية	toxicant	سم
teratogenicity	ظاهرة التشوهات الخلقية (الممخية)	toxic dose	جرعة سامة
terminal body weight	وزن الجسم النهائى	toxic group	مجموعة سامة
terminal residue	كمية المخلفات النهائية	toxicity	السمية
test substance	مادة اختبار	toxicology	علم دراسة السموم
therapeutical	علاجى (نوالى)	toxic symptom	اعراض التسمم
therapeutic effect	تأثير علاجى	toxin	سم (تركسين)
thrombocyte	خلية التجلط	toxoid	توكسيد (سم قوى)
thrombosis	تجلط	transduction	الانتقال العرفى
thymus	الغدة الصغرىة الصماء (الثيموسية)	transformation	تحول
thyroid	درقى	transport	ينقل
thyroid gland	الغدة الدرقية	tremor	ارتعاش (ارتجاف)
tolerance	التحمل	tumor	ورم

(U)

ulcer	قرحة	unintentional residue	مخلفات عرودية
ulcerous perforation	قرحة ثلثة	untoward effect	تأثير مملكن
ultraviolet light	الاشعة فوق البنفسجية	urobilinogen	مكون الصفراوين
ultimate carcinogen	المسبب النهائى للسرطان		

(V)

vacuolation	تجوّف (تكوين فجوات)	vesicle	حويصلة
vegetative nervous system	جهاز عصبي لا ارادي	vital reaction	تفاعل حيوي
vein	وريد	volatility	تطاير
vena cava	لوريد الاجوف	vomiting	تقيؤ

(W)

warm-blood animal	حيوان من ذوات الدم الحار	wettability	قابلية للبلل
water pollutant pesticide	مبيد ملوث للماء	wetting agent	مادة مبتلة
water pollution	تلوث الماء	white blood cell	كروية دموية بيضاء

"شرح المصطلحات الصعبة"

" شرح المصطلحات الصعبة "

الامتصاص: Absorption :

انتقال عملية الهضم من القناة المعوية إلى داخل الدم.

سيطرة المستقبل: Acceptor Control :

تنظيم معدل التنفس نتيجة لوفرة ADP كمستقبل (مستلم) للفوسفات السكريات المتعددة المخاطية الحامضية Acid Mucopolysaccharides وهي عبارة عن السكريات المتعددة الحامضية الموجودة في الإفرازات المخاطية وفي الفراغ الموجود بين الخلايا في الحيوانات الراقية .

الحموضة: Acidosis:

وهي عبارة عن حاله أيضيه (عملياته) تكون فيها سعة الجسم لمعدلة (تنظيـم) H^+ قد اضمحلت، وغالبا ما يصحبها انخفاض في الرقم الهيدروجيني (pH) الدم.

الأكتين : Actin :

وهو عبارة عن بروتين يكون اللييفات النحيفة للعضلات ، ولكنه يوجد في معظم الخلايا الحيوانية الأخرى.

طاقة التنشيط Activation Energy :

كمية الطاقة(بالكيلو سعره) اللازمة لإيصال جميع الجزيئات الموجوده في مول واحد من المواد المتفاعلة إلى الحالة الانتقالية.

المركز النشط (الفعال): Active Site:

تلك المنطقة من سطح الإنزيم التي ترتبط بالمادة الأساس وتحولها .

النقل النشط (الفعال) : Active Transport :

الطاقة اللازمة لنقل المذيب عبر الغشاء (غشاء ما) باتجاه زيادة التركيز.

الأدينوسين ثنائي الفوسفات (ADP): وهو عبارة عن مركب ريبوكليوسايد - ٥٠ - داي فوسفات (ثنائي الفوسفات) يستخدم كمستقبل (مستلم) لمجموعة الفوسفات في دورة الطاقة الخلوية.

الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP):

النسيج الدهني : Adipose Tissue: عبارة عن نسيج رابط (ضام) متخصص ل تخزين كميات كبيرة من جزيئات الكلسترول ثلاثي الأسيل.

الألكالويدات Alkaloids : وهى عبارة عن مركبات عضوية تحتوى على النتروجين وذات أصل نباتي وغالبا ما تكون أساسية وذات حيوية نشطة ومكثفة.

القلوية Alkaloids : وهى حالة أيضية (عملية حياتية) تضمحل فيها قابلية الجسم لتنظيم أيونات الهيدروكسيل وعادة تصبها زيادة (ارتفاع) في الأس الهيدروجيني للدم.

الإنزيمات التنظيمية (الالوستيرية) Allosteric Enzymes : الإنزيمات التنظيمية والتي يتم تغيير فعاليتها التحفيزية بفعل الارتباط اللاساهمي لوسطيات المعنية في موقع آخر غير التحفيزي.

الموقع التنظيمي :Allosteric Site:

الموقع المحدد الموجود على سطح الإنزيم الالوستيري و يرتبط به جزئ المؤثر.

الأحماض الأمينية : Amino Acids : هي الوحدات البنائية للبروتينات وهى عبارة عن أحماض كربوكسيلية تحتوى على مجموعة أمينية بديلة من نوع ألفا .

الإنزيمات الناقلة لمجموعة الأمين Amino transferases :
وهي الإنزيمات التي تحفز انتقال المجاميع الأمينية من إحدى مركبات التمثيل
الإيضى إلى مركبات أخرى وتسمى Transaminases.

المركب الأمفوتيرى : Amphoteric Compound
وهو مركب له القدرة على منح واستقبال البروتونات ، وعليه فله القابلية على
أن يسلك كحامض أو كقاعدة .

أنجستروم : Angstrom (\AA) :
وهو وحدة لقياس الأطوال وتقدر (10^{-8} cm) سنتيمتر وتستخدم للإشارة إلى
الأبعاد الجزيئية.

الأنوميرات : Anomers :
وهي مركبات متماثلة وتختلف فقط في الترتيب حول ذرة الكربون الكربونيلية.

المضاد الحيوي Antibiotic :
وهو أحد المركبات العضوية العديدة التي تتكون وتفرز من قبل العديد من
الكائنات الحية المجهرية والنباتات وتكون سامة للحياة الأخرى ولها وظيفة
دفاعية عن جسم الكائن الحي الذي يفرزها.

الجسم المستضد (الانتيجين) : Antigen :
عبارة عن جزء له المقدرة على تخليق جسم مضاد في الفقاريات .

ذرة الكربون غير المتماثلة : Asymmetric Carbon Atom :
وهي ذرة الكربون المرتبطة تساهميا بأربعة مجاميع مختلفة تشغل شكلا
رباعي السطوح.

الادينوسين ثلاثي الفوسفات : ATP (Adenosine Triphosphate):
وهو رايبونوكليوسايد - ٥ - ثلاثي الفوسفات ، يعمل كماتح لمجموعة
الفوسفات في دورة الطاقة الخلوية.

إنزيم الأدينوسين : ATPase :
هو إنزيم يحلل ATP مائيا لإنتاج ADP والفوسفات وغالبا ما يقترن بالعملات
التي تحتاج الى طاقة .

أملاح المرارة أو الصفراء : Bile Salts :
وهي عبارة عن مشتقات سبترويدية ذات مسار مزدوج وخواص منظفة
تشارك في عمليات هضم وامتصاص الدهون.

الجزيئات الحيوية: Biomolecules :
وهي مركبات عضوية توجد بشكل اعتيادي في المكونات الأساسية للكائنات
الحية .

السعر : Calorie :
كمية الحرارة اللازمة لرفع درجة حرارة جرام واحد من الماء درجة واحدة
مئوية .

المركبات المسببة للسرطان (المسرطنة) Carcinogenesis :
وهي عوامل كيميائية مسببة للسرطان.

المركز التحفيزي : Catalytic Site :
المركز المشمول في العملية التحفيزية بالجزء الإنزيمي.

مركبات كاتيكول أمين : Catecholamines :
هو هرمونات مثل الأدرينالين وهي عبارة عن مشتقات أمينية لمركب
الكاتيكول أمين.

الكروماتين : Chromatin :
هو هرمونات مثل الأدرينالين وهي عبارة عن مشتقات أمينية لمركب
الكاتيكول أمين.

الكرموسوم (الجسم الصبغي) : Chromosome :
هو عبارة عن جزيء واحد كبير من DNA يحتوى على العديد من الجينات
ويعمل على تخزين ونقل المعلومات الوراثية .

الكايولومايكرون : Chylomicron :

دهن مصّل الدم ويتألف من قطرات كبيرة من مركبات الكليسرول ثلاثي الاسيل مثبّة بواسطة غلاف بروتيني ودهون مفسّرة.

المرافق الإنزيمي (الإنزيم المساعد) : Coenzyme :

وهو عامل مساعد عضوي نحتاجه لفعل إنزيمات معينة وغالباً ما يحتوي على فيتامين كأحد مكوناته.

المرافق الإنزيمي أ : Coenzyme A :

المرافق الإنزيمي الذي يحتوي على حامض البانتوثيك ويستخدم كعامل لمجموعة الاسيل في تفاعلات إنزيمية معينة.

العامل المساعد : Cofactor :

مركبات عضوية أو لاعضوية ذات أوزان قليلة مقاومة الحرارة تحتاج إليها لأجل إتمام عمل إنزيم أو إنزيمات معينة .

الوسطى المشترك : Common Intermediate :

وهو مركب كيميائي مشترك بالنسبة لتفاعلين كيميائيين ، كنتائج لاحدهما وكملادة متفاعلة للآخر .

التثبيط التنافسي : Competitive Inhibition :

نوع من التثبيط الإنزيمي يكون عكسياً بزيادة تركيز المادة الأساس.

البروتين المقترب : Conjugate Protein :

بروتين يحتوي على معدن أو مجموعة مترابطة عضوية أو كلاهما.

الاقتران : Conjugation :

وهي العملية التي تنتقل بواسطتها الـ DNA من بكتيريا F^+ إلى بكتيريا F^- .

الحث التوافقي : Coordinate Induction :

حث مجموعة من الإنزيمات بفعل مادة محثّة .

ستيرويدات قشرة الغدة الكظرية : Corticosteroids :
الهرمونات الستيرويدية التي تكونها قشرة الغدة الكظرية.

Covalent Bond : الرابطة التساهمية
رابطة كيميائية نتيجة مشاركة الأزواج الإلكترونية.

Cytochromes : السيتوكرومات
بروتينات الهيم المستخدمة كناقلات للإلكترونات أثناء التنفس والتركيب الضوئي.

Cytoplasm : سيتوبلازم
المحتوى الخارجى للخلية حول النواة.

Cytosol : السايكوسول
الطور المائي للسيتوبلازم مع المواد الذائبة فيه .

Dalton : الدالتون
وزن ذرة هيدروجين (1.66×10^{-24} جرام).

Deamination : إزالة مجموعة الأمين
وهي الإزالة الإنزيمية للمجموعة الأمينية من الأحماض الأمينية .

Dehydrogenases : إنزيمات إزالة الهيدروجين (نزع الهيدروجين : ديهيدروجينيز)
وهي إنزيمات التي تحفز إزالة زوج من ذرات الهيدروجين من موادها الأساسية .

Deletion Mutation (الحذف) : طفرة الشطب
وهي الطفرة التي تنتج من شطب واحد أو أكثر من النيوكليوتيدات من الجين.

Denaturation : تشوه البروتين
وهي عملية فك الالتواء الجزيئية أو الكلية للشكل الأصلي للسلاسل متعددة الببتيد للبروتينات .

البروتين المشوه : Denaturated Protein :
البروتين الذى فقد شكله الأصى وذلك نتيجة للتعرض للعوامل المحللة مثل الحرارة .

الحامض النووي اللاكسجيني : Deoxyribonucleotides :
نيوكليو تيدات تحتوى على ٢-ديوكسى--D رايبوز كأحد المكونات من السكريات الخماسية.

مرض السكري Diabetes Mellitus :
وهو مرض أبضى نتيجة نقص الأنسولين ويمتاز بنقص انتقال الجلوكوز من الدم الى الخلايا بتركيزاته العادية.

الطرد المركزى التفاضلى : Differential Centrifugation :
فصل عضيات الخلية بواسطة الترسيب(الطرد) المركزى بسرعات مختلفة.

التكشف : Differentiation :
التكشف أو تميز الخلية ووظيفتها خلال مراحل تطور النمو الجنيني .

الإنقشار : Diffusion :
ميل الجزيئات للحركة باتجاه التركيز المنخفض .

الهضم : Digestion :
التحلل المائى للمكونات الغذائية بواسطة الإنزيمات فى الجهاز الهضمي لإنتاج مكوناتها الأولية.

ثابت التفكك : Dissociation Constant :
ثابت التوازن لتفكك مركب الى مكوناته، أى تفكك حامض ما الى مكوناته من البروتين والأيون السالب .

حمض دى اوكسى رايبو نيوكليك : DNA (Deoxyribonucleic Acid) دنا :
وهو مركب متعدد النيوكليوتيدات بترتيب معين من وحدات الديوكسى رايبونيكليوتيد ويستخدم كناقل للمعلومات الوراثية.

بكتيريا القولون : **E.coli** :
بكتيريا هوائية شائعة توجد في الأمعاء الدقيقة للفقريات.

التدرج الكهروكيميائي : **Electrochemical gradient** :
وهو مجموع تدرجات الكتلة و الشحنة الكهربائية لأيون ما عبر الغشاء.

مستقبل الإلكترونات : **Electron acceptor** :
مادة تعمل على استقبال الإلكترونات خلال تفاعل أكسدة - اختزال .

مانح الإلكترونات : **Electron donor** :
مادة تعمل على مانح الإلكترونات خلال تفاعل أكسدة - اختزال .

انتقال الإلكترونات : **Electron Transport** :
حركة الإلكترونات من المواد الأساسية إلى الأوكسجين وتشجعه السلسلة التنفسية.

الغدد الصماء : **Endocrine glands** :
غدد متخصصة (مجاميع من الخلايا) لتكوين إفراز الهرمونات للدم ضمن فترات الإفراز .

الشبكة الاندوبلازمية: **Endoplasmic Reticulum** :
نظام مكون من غشائين مزدوجين في سايتوبلازم الخلايا حقيقية النواة ويشمل قنوات إفرازية وغالبا ما يغلف بالرايبوسومات تثبيط (بواسطة التغذية الراجعة { بطريقة التغذية الراجعة.

الإنزيم : **Enzyme** :
وهو بروتين متخصص لتحفيز تفاعل معين وغالبا ن س ما يرافقه مرافق إنزيمي مساعد ويتطلب عملة عناصر معينة .

ثابت التوازن : **Equilibrium Constant** :
وهو ثابت مميز لكل تفاعل كيميائي ، يربط تركيزات المواد المتفاعلة والنااتجة من التفاعل عند درجة حرارة وضغط معين .

الأحماض الأمينية الأساسية : Essential amino acids :
أحماض أمينية التي لا يمكن تخليقها من قبل الإنسان والحيوانات الفقيرة
الأخرى ولذلك يجب على تلك المخلوقات الحصول عليها من غذائها.

الأحماض الدهنية الأساسية : Essential fatty acids :
مجموعة من الأحماض الدهنية متعددة الروابط غير المشبعة وذات أصل نباتي
وضرورية لتغذية الثدييات .

حالة الإثارة : Excited State :
وهي حالة غنية بالطاقة لذرة أو جزيء معين نتيجة امتصاص الطاقة الضوئية.

فلافين أدنين ثنائي النيوكليوتيد : FAD (Falyin adenine dinucleotide) :-
وهو مرافق إنزيمي لبعض أنزيمات أكسدة- اختزال وهو يحتوى على
الراببوفلافين.

حامض دهني : Fatty acid :
حامض ذو سلسلة الفاتية طويلة يوجد في الدهون الطبيعية والزيوت .

البروتينات الليفية : Fibrous proteinis :
وهي بروتينات متعددة الببتيد غير قابلة للذوبان بالماء وتستخدم لادوار بنائية
أو للحماية.

الجليكول (تحلل السكر) : Glycolysis :
وهو نوع من التخمر يكسر في الجلوكوز الى جزيئات من البايروفيت .

الحالة الأساسية : Ground State :
وهي الحالة العادية الثابتة لذرة أو لجزيء معين لتمييزه من حالة
الإثارة .

نصف - العمر : Half - live :
وهو الزمن الذى لاختفاء (تحلل) نصف كمية مادة معينة.

الهيم : Heme :
مجموعة مترابطة من الحديد - البورفيرنى لبروتينات الهيم .

بروتين الهيم : Heme protein :
وهو بروتين يحتوى على الهيم كمجموعة مترابطة .

الهيموجلوبين (خضاب الدم) : Hemoglobin :
وهو بروتين هيمي لكريات الدم الحمراء لنقل الأوكسجين.

معادلة هندسون - هازلنباخ: Henderson-Hasselbach equaion :
وهى المعادلة التى تربط بين اى تركيز أيون الهيدروجين و ثابت التفكك ونسبة المستقبل المانح للإلكترونات .

الرابطة الهيدروجينية : Hydrogen Bond :
تجاذب الكتروستاتيكي ضعيف بين أحد الذرات ذات الشحنة الكهربائية السالبة كالأكسجين وذرة هيدروجين مرتبطة تساهميا بذرة ذات شحنة سالبة أخرى.

التحلل المائي : Hydrolysis :
وهو انشطار (تحلل) جزئ ما جزيئات اصغر بتفاعلها مع الماء.

المركب المحب للماء : Hydrophilic :
المركب المحب للماء(أو الجزيئات القطبية أو المشحونة كهربائيا أو مجاميع متحدة مع الماء).

المادة الكارهة للماء : Hydrophobic :
المادة الكارهة للماء(أو الجزيئات اللاقطبية أو المجاميع التى لا تنوب بالماء).

الجلوبيولينات المناعية : Immunoglobulins :
بروتينات أجسام مضادة يولدها جسم مستضد .

خارج الجسم أو فى أنابيب الاختبار: In Vitro :

داخل الخلية أو داخل الجسم : In vivo :

شبيهات الإنزيم : Isozymes :
وهى أشكال متعددة للإنزيم تختلف عن بعضها فى ميلها نحو مادتها الأساسية ودرجة نشاطها أو خواصها التنظيمية .

الكيراتين : Keratines :
مركبات غير قابلة للذوبان وبروتينات وقائية وبنائية تتألف من مركبات متعددة البيبتيد متوازية فى أشكال حلزونية من النوع ألفا أو بيتا .

الكيتونة : Ketosis :
حاله يكون فيها تركيز الأجسام الكيتونة للدم والأنسجة والبول مرتفعاً بشكل غير عادى .

إنزيم الكاينز : Kinase :
وهو إنزيم يحفز عملية فسفرة جزئ المستقبل بواسطة ATP .

لاجنة : Ligand :
وهو جزئ أو أيون يرتبط بالبروتين .

الليبيد (الدهن) : Lipid :
وهو جزئ حيوي لا يذوب بالماء له صفات زيتية أو قوام دهنى .

البروتينات الدهنية : Lipoprotein :
وهى بروتينات تحتوى على دهون أو مجاميع من الدهون .

ليسوسوم : Lysosome :
عضى باليسيتوبلازم بالأغشية ويحتوى على العديد من الإنزيمات المحللة .

الجزيلات الكبيرة : Macro molecules :
وهى الجزيئات ذات الأوزان الجزيئية التى تتراوح ما بين بضعة آلاف إلى عدة ملايين .

النقل عبر الأغشية : Membrane transport :
انتقال مواد الذائبة عبر الغشاء ، وعادة ما يتم بواسطة بروتين غشائي معين .

حمض الريبونوكليك الرسول : Messenger RNA (mRNA) :
وهو صنف من جزيئات حمض الريبونوكليك ويكون متتام مع إحدى سلسلتي الـ DNA ويستخدم لحمل الرسالة الوراثية من الكروموسوم إلى الريبوسومات.

التمثيل (الأيض) : Metabolism :
تحويلات كيميائية تحفزها الإنزيمات في الجسم.

الممثل (المركب الأيضي) : Metabolite" :
وهو مركب كيميائي وسطى في تفاعلات التمثيل (الأيض) التي تحفزها الإنزيمات.

ميسيلات (مذيلات) : Micelle :
وهو اتحاد عدد من الجزيئات ثنائية المسار في الماء لتكوين مركب تكون فيه الأجزاء غير القطبية في الداخل والأجزاء القطبية بالخارج مكشوفة للماء.

ثابت ميكاليس : Michaelis constant (K_M) :
تركيز مادة التفاعل الذي يظهر عنده الإنزيم نصف سرعته القصوى.

معادلة ميكاليس : Michaelis-Menten equation :
وهي معادلة تربط بين سرعة وتركيز الإنزيم.

ميكروسومات : Microsomes :
حويصلات غشائية تتكون من تشظية الشبكة الإندوبلازمية ونحصل عليها بعد عملية الطرد المركزي التفاضلي.

الميتوكوندريا : Mitochondria :
وهي عضيات تحيط بها الأغشية موجودة في الميتوبلازم ، وهي تحتوى على الإنزيمات اللازمة لدورة حامض الستريك وانتقال الإلكترونات والفسفرة التأكسدية.

الانقسام غير المباشر (الخيطي) : Mitosis :
تكرار الكروموسومات في الخلايا الجسمية للخلايا حقيقية النواة.

إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المشتركة **Mixed-function oxygenases** :
تؤكسد مادتين أساسيتين بفعل الأكسجين ويكون أحدهما عادة NADH
أو NADPH.

المحلول المولارى (مولر) : Molar :
محلول لمول واحد مذاب فى ١٠٠٠ ملليمتر من الماء .

المول : Mole :
وزن جزيئى لجرامى واحد من المركب.

أحادى الطبقة (طبقة أحادية) : Monolayer :
طبقة واحدة من الجزيئات المحورة .

البروتينات المخاطية : Mucoproteins :
وهى بروتينات مقترنة تحتوى على سكريات متعددة مخاطية حامضية.

مادة مطفرة (مسبب للطفرة الوراثية) : Mutagenic agent :
مادة كيميائية لها القدرة على إحداث طفرات وراثية .

الطفرة الوراثية : Mutation :
تغير فى الكروموسوم يمكن انتقاله وراثيا .

تشبيط غير تنافسى : Non Competitive Inhibition :
وهو نوع من التشبيط التنافسى لايمكن إزالته عند زيادة تركيز مادة تتفاعل
الإنزيم الأساسية.

الأحماض النووية : Nucleic acids :
وهى الببتييدات عديدة حيوية ترتبط بقايا نيوكليوتيدات بتسلسل معين بروابط
فسفورية ثنائية الأستر معين بواسطة الأواصر القوسفوداى استرية .

نيو كليوسيد : Nucleoside :
مركب يتكون من قاعدة بيورين أو بريمين مرتبطة تساهميا مع سكر خماسي.

نيو كليوتيد : Nucleotide :

وهو عبارة عن نيوكليوسايد مغلف عند إحدى مجاميع هيدروكسيل سكر الخماسي.

الإسموزية (التنافذ) : Osmosis :

سريان الماء خلال غشاء نصف ناضج إلى طور مائي يحتوى على مذاب ذا تركيز عالى .

عملية الأكسدة : Oxidation :

فقدان الإلكترونات من مركب ما .

تفاعل الأكسدة- الإختزال : Oxidation-reduction reaction :

وهو تفاعل تنتقل فيه الإلكترونات من جزئ مادة مانحة لجزئ مادة مستقبلة للإلكترونات.

الفسفرة التأكسدية : Oxidative Phosphorilation :

وهى الفسفرة الإنزيمية للأدينوسين داي فوسفات الى ادينوسين ترائ فوسفات وتكون مصاحبة لانتقال الإلكترونات من مادة التفاعل الأساسية الى الاكسجين الجزيئى.

عامل مؤكسد (Oxidant) : Oxidizing agent :

وهى المادة المستقبلة للإلكترونات فى تفاعلات التأكسد - الإختزال .

معامل التجزيلي : Partition Coefficient :

وهو ثابت يعبر عن النسبة التى يكون فيها مادة مذابة معينة متجزئة (موزعة) بين سائلين عند التوازن.

بيبتيدي : Peptide :

اثنين أو أكثر من الأحماض الأمينية متصلة تساهميا بروابط بيبتيديية.

الرابطة البيبتيديية : " Peptide Bond " :

رابطة مجموعة أمين حمض ومجموعة كربوكسيل حمض أميني آخر.

الدهن المفسفر : Phospho lipid :
دهن يحتوى على مجموعة فوسفات أو أكثر.

التحلل الفوسفورى : Phosphorolysis :
الإنشطار الإنزيمى لمركب ما بالتفاعل مع مجموعة الفوسفات ويشبه التحلل المائى.

الفسفرة : Phosphorylation :
تكوين مشتقات مفسفرة للجزيئات الحيوية باستخدام الأدينوسين تراكى فوسفات.

اللوغاريتم السالب لثابت التوازن : pK'

بروتينات البلازما : Plasma Proteins :
وهى البروتينات الموجودة فى بلازما الدم .

المجموعة القطبية : "Polar Group" :
مجموعة محبة للماء.

القطبية : Polarity :
فى الكيمياء الحيوية الوراثية ، وهو التمييز ما بين النهايات $5'$ و $3'$ للأحماض النووية.

بورفيرينات : Porphyrins :
مركبات نتروجينية معدة تحتوى أربعة حلقات بيرول ترتبط تساهميا بحلقة و غالبا ما تكون متحدة مع ذرة معدنية مركزية.

البروتين : Protein :
جزيئات كبيرة تتكون من سلسلة أو أكثر متعددة الببتيد لكل منها تسلسل خاص من الأحماض أمينية وذات وزن جزيئى مميز.

مستقبل البروتونات : Proton Acceptor :
مركب أيونى له القدرة على استقبال أيون.

البروتوبلازم : Protoplasm :
المحتوى الكلى 'الخلية الحية' .

عامل مختزل : Reducing agent (reductant) :
مانح إلكترون فى تفاعل الأكسدة- الاختزال

الاختزال : Reduction :
حصول (اكتساب) مركب الإلكترونات.

التنفس : Respiration :
الهدم التأكسدى وانطلاق الطاقة من لجزيئات المواد الغذائية خلال التفاعل مع الأوكسجين .

حمض ريبونوكليك : Ribonucleic acid :
جزيئى متعدد الريبونوكلييدات ذو ترتيب خاص .

حمض رايبونوكليك الريبوسومى : Ribosomal RNA (rRNA) :
أحد أنواع جزيئات حمض الريبونيو كليك تستخدم كمكونات للرايبوسومات .

الحالة القياسية (الثابتة) : Steady State :
وهى حالم عدم التوازن للنظام وتبقى فيها جميع المكونات بتركيز ثابت.

مادة تفاعل الإنزيم الأساسية : Substrate :
وهى مركب معين يؤثر عليها إنزيم معين .

توكسينات : Toxins :
البروتينات تفرزها بعض الكائنات الحية وتكون سامة لكائنات أخرى .

تفاعلات نقل مجموعة الأمين : Transamination :
انتقال مجموعة الأمين من حامض أمينى من نوع ألفا إلى حامض ميتونى من نوع ألفا .

الحالة الانتقالية : Transition State :
شكل منشط من جزئ معين له القابلية على أن يعانى تفاعلا كيميائيا .

الترويين : Tropic hormone (tropin) :

هرمون بيبتيدى يحفز غدة الإفراز هرمونها فمثلا هرمون ثايرونروبين الذى تفرزه الغدة النخامية يحفز إفراز هرمون الثايروكسين من قبل الغدة الدرقية .

عوامل مزيلة للارتدواج : Uncoupling agent :

مواد تزيل ازدواج فسفرة الأدينوسين داي فوسفات المصاحبة لانتقال الإلكترونات داي نيتروفينول .

السرعة القصوى : V_{max} :

السرعة القصوى للتفاعل الإنزيمى .

المراجع

- Amdur, Mary O. 1991.** John Doull and Curtis D. Klaassen, Casarett and Doull's. **Toxicology : The basic science of poisons, 4th Edition.** Pergmon Press, New York XIII v+ 1033 pages
- Brown, Vernon K. 1988.** Acute and Sub acute **Toxicology.** Edward Arnold, London, v+ 125 Pages.
- Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick. 1988.**Oncogenes, an introduction to the concept of cancer genes. Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Casida, J.E. (1963)** Mode of Action of Carbamates. *Ann Rev. Entomol*, 8,39-58.
- Cohen, M.G. (Ed). 1986.** Target Organ Toxicity Vol. I and II CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.
- Cooper, C.S. and P.L. Grover (Eds) 1990.** Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I & II). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Du Bois, K.P. and Geiling, E.M.K. (1959)** Textbook of Toxicology. Oxford University Press, Oxford, 302 PP.
- Doll, R. and R. Peto. 1981.** The causes of cancer. Oxford University Press, New York.
- Edwards, C.A.(1973)** Persistent Pesticides in the Environment, CBC Press. London, 170 PP.
- Glaister, J.R. 1986.** Principles of Toxicological Pathology. Taylor and Francis London/Philadelphia.
- Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). 1987.** Handbook of Toxicology. Hemisphere, Washington, D.C.
- Hammett, L.P. 1970.** Physical Organic Chemistry, Mc Graw-Hill, New York.
- Hansch, C. and A.Leo. 1979.** Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley, New York.

- Hathcock, J.N.(1982) Nutritional toxicology.**
Academic Press, New York.
- Halery, T.J. and Berndt, W.O. (1987) Handbook of Toxicology.**Hemisphere Publishing
Cororation ,Washington,157 pp .
- Haque, R. and Freed, V. (1975) Environment dynamics of pesticides.** Plenum press, New York and London,365pp.
- Hayes, W.S. (1975) Toxicology of pesticides,** Williams & Wilkins Company, 673 pp.
- Hayes, A.W. (1989) principles and methods of toxicology, 2nd Ed.** Raven press, New York.
- Hayes, J.D., pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990) Glutathione- S-Transferase and Drug Resistance,** Taylor and Francis, London.
- Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons.**Anticholinesterases and Related Compounds. Pergmon press. Oxford, 403 pp.
- Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of modern toxicology.** Elsevier Science Publishers, New York.
- Hodgson, E. and Levi, P.E. (1994) Introduction to biochemical toxicology.** Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.
- Keith Snell and B. Mullock. 1987. Biochemical toxicology: a practical approach.** IRL Press Limited, Oxford England, xvi+ 286 pages.
- Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989) Xenobiotic metabolism And Disposition.** Taylor and Francis, London.
- Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2 nd Ed.** Lea & Febiger, Philadelphia.
- Matsumura, F. (1985) Toxicology of Insecticides.** Plenum Press, New York, 615 pp.
- Mattels, F. and E.A. Lock (Eds). 1987. Selectivity and molecular mechanisms of toxicology.** The Mac Millan Press Ltd, Hampshire and London.

- Matthews, John C. 1993. Fundamentals of receptor, enzyme and transport Kinetics. CRC Press, Boce Raton, 167 pages.
- Moriarty, F. 1998. Ecotoxicology: the study of Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition. Academic Press, London, 289 Pages.
- Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology. VOL III. Insecticides, Saunders, Philadelphia, pennsy Lvania, 854 pp.
- O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters., Academic Press, New york, 434 pp.
- O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and Metabolism. Academic Press, New York and London.
- O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of Insecticides. Academic Press, New York.
- Ramade, F. translated by L.J.M. Hodgson. 1987. Ecotoxicology. John Wiley & Sons, London, x+ 262 Pages.
- Richardson, M. (Ed). 1986. Toxic Hazard Assessment of Chemicals. Royal Society of Chemistry , London.
- Shepard, H.H. (1951) the Chemistry and action of Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc., New York, Toronto, London.
- Stewart, C.P. and Stolman, A. (1960) Toxicology : Mechanisms and analytical methods. Academic Press, New York.
- Timbrel, J.A. Introduction to toxicology. 1989 Taylor & Francise, London/ Washington.
- Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introduction to Environmental Toxicology. Lewis Publishers, CRC Press. 328PP.
- Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms. Wily. New York, 796 PP.

Wilkinson, C.F. (1976) Insecticide Biochemistry and Physiology. Plenum Press, New York.

هذا الكتاب

تدخل جزيئات السموم والملوثات البيئية للأنظمة الفسيولوجية المختلفة بالجسم من خلال عدة مسارات، حيث يعد مسار الفم فالجهاز الهضمي من أكثرها أهمية، حتى جزيئات السموم وملوثات الهواء الجوي المستنشق، والتي استبعدت عن مسارها غالبا ما تجد طريقها للجهاز الهضمي.

ويتناول هذا الكتاب آليات نفاذ وامتصاص، وديناميكية السموم والملوثات البيئية المؤثرة معديا خلال مناطق الجهاز الهضمي المختلفة خاصة الكبد والعوامل المؤثرة عليها، والمؤدية لزيادة سميتها أو إزالة متبقياتنا من الجسم.

كما يتناول نبذة عن طبيعة تركيبها، وديناميكية تأثيرها وتمثيلها خلال الجهاز الهضمي خاصة الكبد والعوامل الفسيولوجية المؤثرة في تمثيلها، وكيفية قياس السمية الحادة والشبه مزمنة، والمزمنة لها.

ويعد هذا الكتاب أول إصدار في هذا المجال باللغة العربية، ويهم الكثير من الدارسين والباحثين في مجال كيمياء السموم والملوثات البيئية وديناميكيات تأثيراتها المختلفة على هذا الجهاز، خاصة في مجال الدراسات الكيميائية والصيدلانية والحيوية والبيئية.

والله ولي التوفيق،،

الناشر

عبد الحى أحمد فؤاد

Bibliotheca Alexandrina



0624571

صدر أيضا للنشر:

❖ التلوث وحماية البيئة أ. د. محمد منير حجا

دار الفجر للنشر والتوزيع

٤ شارع هاشم الأشقر - النهضة الجديدة - القاهرة - مصر

فاكس : ٢٩٤٤٠٩٤

تليفون : ٢٩٤٤١١٩